UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES

Année 2014 Thèse N° 106/14

MALADIE DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

(A PROPOS DE 12 CAS ET REVUE DE LITTÉRATURE)

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/09/2014

PAR

Mme. EL bakkal RACHA
Née le 03/09/1987 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

VOGT-KYANAGI-HARADA- UVEITE-DECOLLEMENT SEREUX RÉTINIEN-VITILIGO-MÉNINGITE - SURDITÉ

JURY

M. HICHAM TAHRI ..... PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Ophtalmologie

M. BENATIYA ANDALOUSSI IDRISS.....
Professeur d'Ophtalmologie

Mme. BONO WAFAA..... JUGES
Professeur de médecine Interne

M. LAKTAOUI ABDELKADER.....
Professeur d'Ophtalmologie

Mme. ABDELLAOUI MERYEM..... Membre Associé
Professeur d'Ophtalmologie

PLAN

INTRODUCTION ---------- 6

I. Historique ---------- 8

II. Anatomie.....9

1. Anatomie générale du globe oculaire 9

2. Anatomie de l'uvée 9

3. Anatomie de l'épithélium pigmentaire 20

4. Anatomie de la cellule mélanocytaire 23

III. Rappel physiologique ---------- 24

1. Iris 24

2. Corps ciliaire 24

3. Choroïde 24

4. Epithélium pigmentaire 25

5. Barrière hémato-oculaire.....26

6. Immunologie de l'œil 33

IV. Physiopathologie ---------- 36

1. Pathogénie 36

2. Histopathologie 40

3. Conséquences de l'inflammation uvéale :.....41

Matériel et méthode ---------- 42

Résultats ---------- 48

Discussion---------- 67

CONCLUSION ---------- 125

Résumé ---------- 127

Bibliographie---------- 133

ABREVIATIONS

AIC	Angle irido-cornéen
ATCD	Antécédent
AV	Acuité Visuelle
BAV	baisse de l'acuité visuelle
CHU	centre hospitalier universitaire
CLD	Compte les doigts
CMV	Cytomégalovirus
CV	champ visuel
DSR	Décollement Séreux Rétinien
EBV	Epstein-Barr virus
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
EOG	électrooculogramme
ERG	électrorétinogramme
HVB	Hépatite virale B
HLA	Human Leucocyte Antigen
HTA	Hypertension Artérielle
ICG	Indocyanine Green Angiography
IDR	Intra-Dermo-Réaction
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
INF	Interféron
IRM	Imagerie par Résonance magnétique M
IVB	injection intravitréenne du Bevacizumab
IVR	injection intravitréenne du ranibizumab

LCR	Liquide Céphalo Rachidien
MDD	Mouvements des doigts
MNV	Membrane Néo-Vasculaire
MTX	Methotrexate
NO	Neuropathie Optique
OCT	Optical Coherence Tomography
OD	Œil droit
OG	Œil gauche
OM	Œdème Maculaire
OP	Œdème Papillaire
PCR	Réaction en chaine à polymérase
PDT	La photothérapie dynamique
PEV	Potentiel évoqué visuel
PL	Perception lumineuse
PRC	Précipité retro-cornéenne
RP	Radiographie pulmonaire
SFO	société française d'ophtalmologie
SNC	Système Nerveux Central
TO	tonus oculaire
TRP	Tyrosinase Related Protein
UA	Uvéite Antérieure
UBM	Ultrasound BioMicroscopy
VKH	Vogt Koyanagi Harada

INTRODUCTION [1]

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est une uvéo-méningite granulomateuse, caractérisée par une inflammation oculaire bilatérale et associée éventuellement à des manifestations extraoculaires, méningées, cutanées et auditifs.

Sa distribution est inégale dans le monde, constituant une cause rare d'uvéite dans les populations européennes, mais très fréquente en Asie, dans les populations du bassin méditerranéen et chez les Amérindiens.

La pathogénie de cette maladie n'est pas parfaitement élucidée. Il semble qu'une réaction auto-immune, impliquant l'immunité à médiation cellulaire et dirigée contre les antigènes des mélanocytes soit à l'origine de ces manifestations [2], et certains allèles human leucocytes antigen (HLA) de classe II sont plus fréquemment retrouvés chez les patients que dans la population générale.

Le diagnostic fait appel à un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, La présentation antérieure de l'uvéite est le plus souvent granulomateuse lors de la phase aigue de la maladie, les décollements séreux rétiniens constituent les éléments les plus caractéristiques conduisant au diagnostic. Une dépigmentation du fond d'œil est ensuite fréquemment observée. Différents critères diagnostiques ont été proposés afin de codifier l'orientation diagnostique [3].

Le traitement repose en premier lieu sur la corticothérapie systémique mais dans certains cas, le recours aux immunosuppresseurs et/ ou immunomodulateurs s'avère nécessaire.

L'évolution et le pronostic sont conditionnés par plusieurs facteurs, notamment par la survenue de récurrences inflammatoires et de complications [4] .

Notre étude a pour objectif de déterminer les caractéristiques cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients atteints du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada suivis dans notre formation avec revue de la littérature.

I. Historique

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) est décrite depuis l'Antiquité. Au X et XII siècles Les médecins arabes Ali-ibn-Isa et Mohammad-al-Ghâfiqî auraient rapporté une affection caractérisée par une inflammation oculaire associée à un vitiligo. Le caractère chronique de cette atteinte était rapporté par un médecin suisse en 1906. Certains lésions observées au fond d'œil ont été rapporté à ce stade, parmi lesquelles l'aspect en coucher de soleil ou « Sunset glow fundus ». En 1926, un chirurgien des armées japonaises, Einosuke Harada, vient compléter la description de cette maladie en rapportant des cas d'uvéites postérieures avec décollement séreux rétinien et pléiocytose du liquide céphalorachidien, et qui sont précédés d'une phase prodromique. En 1929, Yoshizo Koyanagi, décrit six cas présentant une uvéite postérieure bilatérale associée à un vitiligo, une poliose des cheveux et des cils, une alopécie [5], une hypoacousie et des acouphènes [5]. Il rapporte par ailleurs les aspects observés au fond d'œil lors de la phase chronique de la maladie. Les manifestations neurologiques, cutanées et oculaires ont été regroupées initialement sous le nom d'« uvéite avec alopécie, vitiligo, poliose et dysacousie ». Le terme actuel de « Vogt-Koyanagi-Harada » a été utilisé pour la première fois dans les années 1930-1940. Babel en 1932, puis Bruno et McPherson en 1949 suggèrent que ces manifestations d'uvéo-méningo-encéphalite relèvent d'une seule et une même maladie à différents stades évolutifs [6].

II. Anatomie [7, 8,9]

1.Anatomie générale du globe oculaire (figure N° : 1)

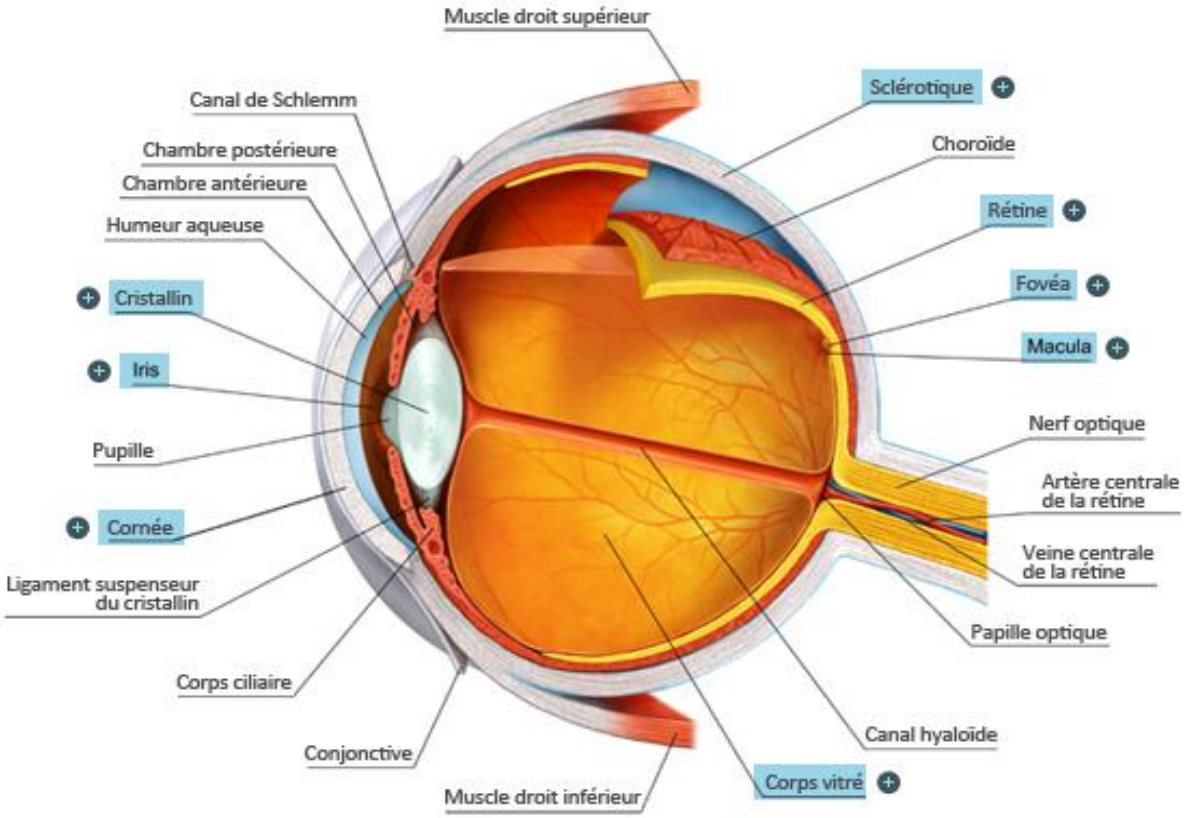


Figure 1 : anatomie général du globe oculaire [10].

L'œil est l'organe récepteur de la vision, de forme grossièrement sphérique avec un diamètre antéropostérieur de 2,5cm, une masse d'environ 7 grammes et un volume de 6,5cm^3.

2.Anatomie de l'uvée

L'uvée est la partie intermédiaire pigmentaire de l'œil. Elle est la tunique vasculaire qui comprend d'arrière en avant: la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. Cette membrane est séparée de la sclère par un espace suprachoroïdien et de la rétine par l'épithélium pigmentaire.

2.1. L'iris

a. Anatomie macroscopique (figure N° : 2)

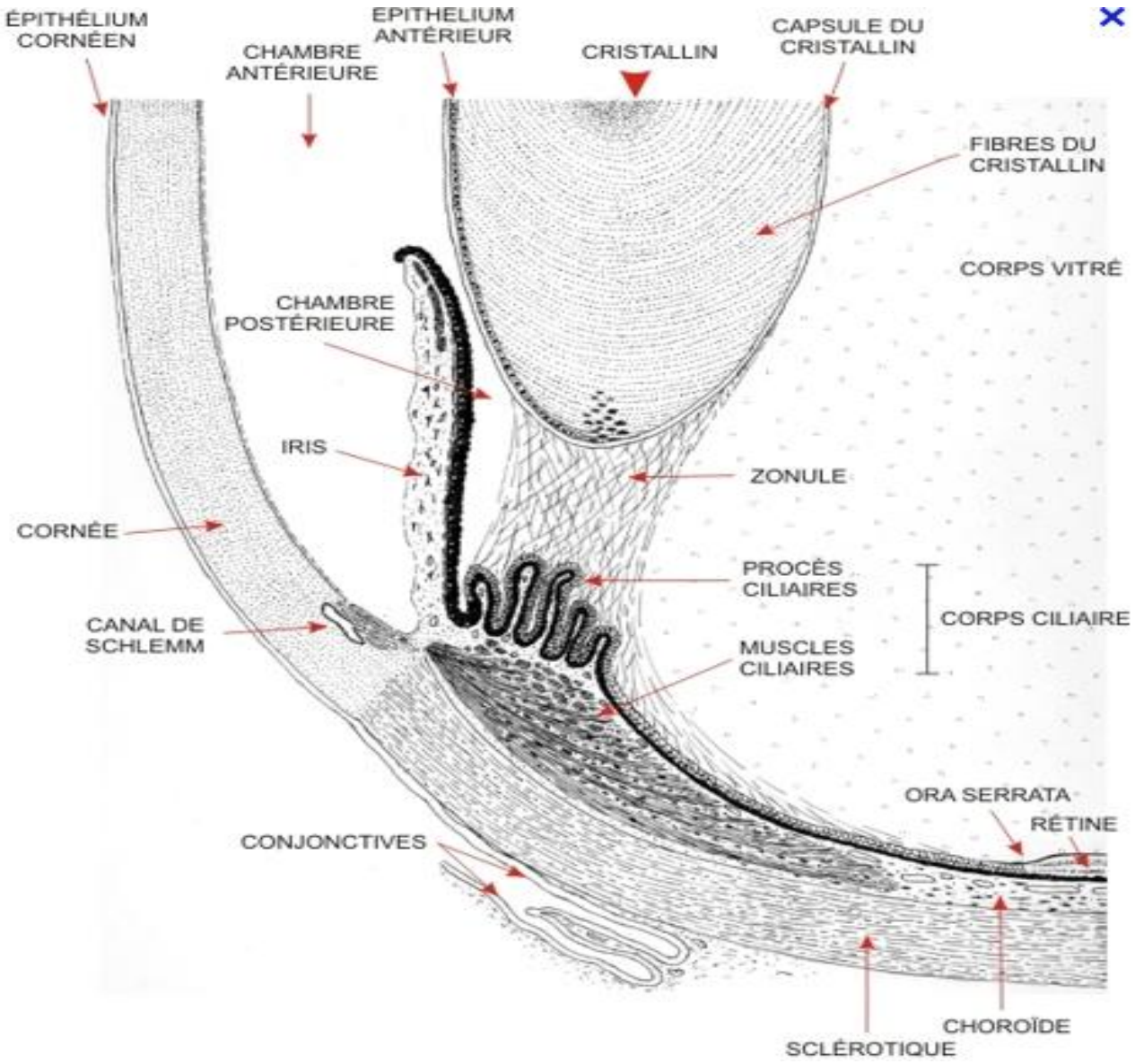


Figure 2 : anatomie et rapport de l'iris et du corps ciliaire [11]

C'est une membrane circulaire et contractile de la face antérieure du globe oculaire constituant la partie colorée visible de l'œil. L'iris est percé en son centre d'un orifice qui est la pupille.il présente deux bords et deux faces :

- Un bord interne pupillaire.
- Un bord externe périphérique inséré sur le corps ciliaire.
- Une face antérieure qui limite en arrière la chambre antérieure.

- Une face postérieure qui limite en avant avec le cristallin la chambre postérieure.

Le diamètre de l'iris est de 12 à 13 mm, son épaisseur, minimale située dans sa partie périphérique est de 0 ,1 mm, maximale située au niveau de la collerette est de 0 ,6mm, pour s'amincir ensuite vers la pupille.

La face antérieure de l'iris est de couleur variable, elle est divisée en deux parties : centrale et périphérique par une ligne très irrégulière « collerette »

Face antérieure de l'iris :

La zone pupillaire :

Zone étendu entre le bord pupillaire et la collerette, mesure 2 mm, elle présente 3 zones en allant de la pupille vers la collerette :

- Le bord pupillaire.
- La zone du sphincter.
- La zone des cryptes de fuchs ou stromale.

La zone ciliaire :

Fait 3 à 4mm comporte 3 zones :

- zone interne plane, fait suite à la collerette.
- zone moyenne, formée de plis circulaires à disposition concentriques séparées par les sillons qui augmentent lors de la mydriase, les sillons de contraction, le pli le plus périphérique forme la ligne des crêtes de Busacca [bourlet marginal de Fuchs], il constitue par définition la limite de la paroi postérieure de l'angle irido-cornéen.
- zone externe, comprenant des cryptes peu profondes

Face postérieure de l'iris :

Uniformément pigmentée, elle présente trois plis :

- Les plis de contraction de shwalbe, qui sont des fines lignes radiaires situées au pourtour de la papille.
- Les plis structuraux de schwalbe, qui sont des lignes radiaires tendues de la pupille à la périphérie irienne correspondant à des vaisseaux.
- Les plis circulaires, qui sont concentriques à la pupille, correspondent à des différences d'épaisseur au niveau de l'épithélium pigmenté.

b. Anatomie microscopique (figure N° : 3)

L'étude ultra-structurale permet de décrire d'avant en arrière :

- une couche cellulaire antérieure composée de fibroblastes et de mélanocytes, et ce sont ces derniers qui sont atteints au cours de la maladie de VKH.
- le stroma et le muscle sphincter, le stroma étant formé d'un tissu conjonctif lâche fait de fibres élastiques.

Le muscle sphincter est constitué de faisceaux de 5 à 8 cellules musculaires lisses, qui sont en contact les unes des autres grâce à des jonctions cellulaires étroites, et sont entourés d'un tissu de collagène qui amarre le sphincter irien aux vaisseaux, aux nerfs, au tissu conjonctif de l'iris.

- L'épithélium irien comprend deux couches : une couche antérieure myoépithéliale conduisant à la formation du muscle dilatateur, et une couche postérieure unicellulaire très pigmentée.

La couche antérieure mesure 12,5 micromètres d'épaisseur, chaque cellule présente une portion apicale épithéliale et une portion basale musculaire.

L'épithélium pigmenté postérieur de l'iris est le prolongement antérieur de la rétine, il est formé d'une seule couche de cellules très pigmentées sauf vers la racine

de l'iris ou elles deviennent de moins en moins pigmentées pour se poursuivre avec l'épithélium clair du corps ciliaire.

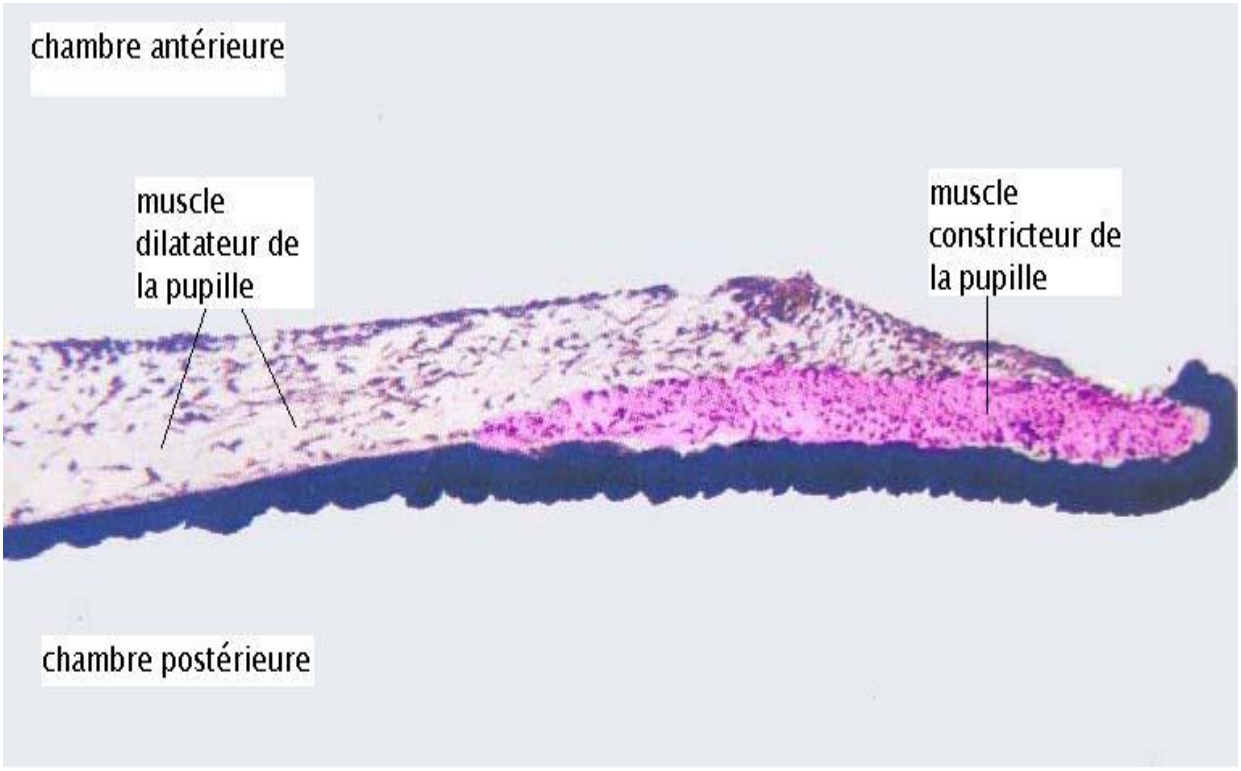


Figure 3: Coupe histologique de l'iris [12]

c. Vascularisation et innervation

La vascularisation est assurée par le grand cercle artériel de l'iris, formé par les branches terminales supérieures et inférieures des artères ciliaires longues.

C'est à partir du grand cercle artériel que naissent des branches implantées en dents de peigne qui s'orientent radiairement vers la pupille, elles s'anastomosent dans la région de la collerette dessinant un petit cercle artériel et se résolvent en capillaires au pourtour de la pupille.

Les veines parallèlement orientées se portent vers les veines ciliaires antérieures.

Les vaisseaux iriens possèdent une gaine adventicielle collagéneuse très épaisse, les capillaires iriens disposent d'un endothélium non fenestré.

L'innervation de l'iris est assurée par les nerfs ciliaires longs et courts formant un plexus au niveau du corps ciliaire ; de ce plexus se forme un plexus antérieur, un plexus périvasculaire, et un destiné au dilatateur et au sphincter.

2.2. Le corps ciliaire

a. Anatomie macroscopique (figure N° : 2)

Le corps ciliaire est un bourrelet circulaire formé par un renflement du bord antérieur de la choroïde et situé sur le pourtour de la base de l'iris, il a la forme grossièrement triangulaire avec :

- une base qui reçoit la racine de l'iris.
- une face antéro-externe plaquée contre la sclérotique.
- une face postéro-interne regardant vers l'intérieur de globe oculaire, possède deux portions, l'une lisse en arrière [pars plana], et une zone saillante en avant du procès ciliaire [pars plicata].
- un sommet qui se poursuit par la choroïde en arrière, au niveau de l'Ora Serata.

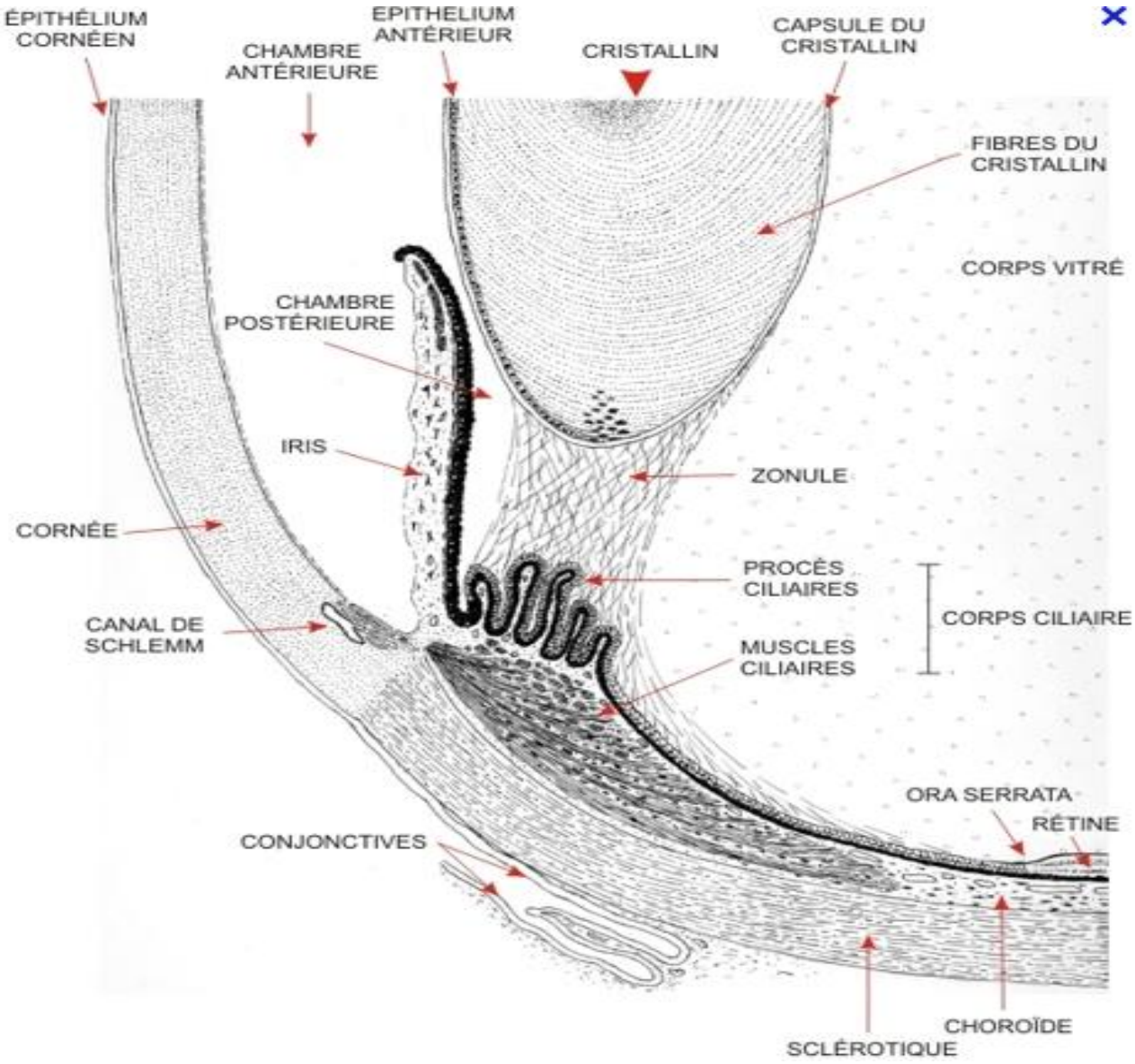


Figure 4 : anatomie et rapport du corps ciliaire et de l'iris [11].

b. <u>Anatomie microscopique</u> (figure N° :4)

De dehors en dedans, on trouve successivement :

- la supra-ciliaire qui prolonge la supra-choroïde, elle est faite des fibres conjonctives et élastiques.
- la couche conjonctive musculo-vasculaire.

Le stroma ciliaire est fait d'un tissu conjonctif lâche qui fait suite au stroma de la choroïde, et il sépare l'épithélium ciliaire du muscle ciliaire.

Le muscle ciliaire est formé de deux portions :

- Muscle de Bruke-Wallace fait de fibres longitudinales.
- Muscle de Rouget-Muller fait de fibres circulaires.

Les procès ciliaires sont essentiellement vasculaires, chacun est centré d'une artériole provenant du grand cercle artériel de l'iris.

L'épithélium ciliaire est formé de deux couches cellulaires :

- Une couche externe pigmentée.
- Une couche interne claire.

La couche externe représente la continuation de l'épithélium pigmenté de la rétine, alors que la couche interne représente toutes les couches rétiniennes.

Une membrane basale borde en dehors la couche pigmentée, c'est la limitante externe.

Une membrane basale borde en dedans l'épithélium clair, c'est la limitante interne.

La limitante externe continue en avant la membrane de Bruch de la choroïde, elle fait 1,5 à 4 micron d'épaisseur. L'épithélium pigmenté réalise une couche unicellulaire, de cellules cubiques étendues de la racine de l'iris à l'ora-serata.

La limitante interne est constituée de la membrane cellulaire , de la membrane basale de l'épithélium clair, et de fibrilles d'insertion vitréenne et zonulaire.

Figure 5 : Anatomie microscopique du corps ciliaire [12]

c. Vascularisation et innervation

Le corps ciliaire reçoit sa vascularisation essentiellement du grand cercle artériel de l'iris.

Son innervation provient du plexus ciliaire situé dans la supra ciliaire formé par les nerfs ciliaires longs et courts.

2.3. La choroïde

a. Anatomie macroscopique

La choroïde fait partie de l'uvée postérieure. Elle est richement vascularisée et innervée, elle occupe les 2/3 postérieurs du globe située entre la sclère et la rétine.

Son épaisseur varie d'environ 0,1 mm à 0,2 mm au niveau de l'ora serrata, et ses limites sont en avant le corps ciliaire et en arrière la papille, elle adhère à la rétine par l'intermédiaire de la membrane de Bruch.

La supra choroïde est un espace virtuel situé entre la choroïde et la sclère.

b. Anatomie microscopique (figure N°: 5 et figure N°: 6)

La supra-choroïde est faite des fibres élastiques, des rares fibres de collagènes et essentiellement des mélanocytes.

Le stroma choroïdien est constitué d'une trame conjonctive lâche avec de nombreux éléments cellulaires : fibrocytes, mélanocytes, mastocytes, macrophages, lymphocytes… c'est une structure richement vascularisée.

La membrane de Bruch limite la choroïde en dehors, et adhère étroitement à l'épithélium pigmenté, elle est formée de 5 couches :

- La membrane basale de la paroi interne du papillaire choroïdien.
- Puis 3 couches formant la membrane de Bruch proprement dite :
  - Une couche centrale épaisse constituée de fibres élastiques.
  - Deux couches collagéneuses externe et interne de part et d'autre de la couche élastique.
- La basale de l'épithélium pigmenté de la rétine.

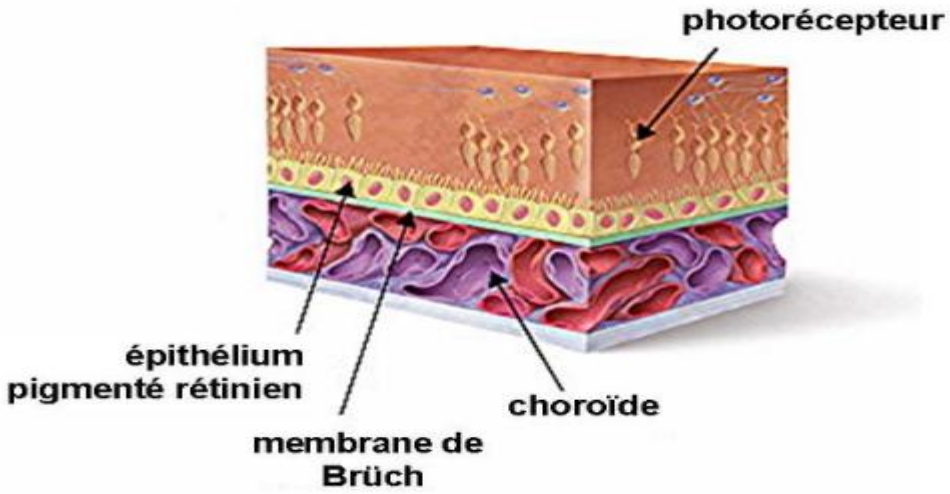
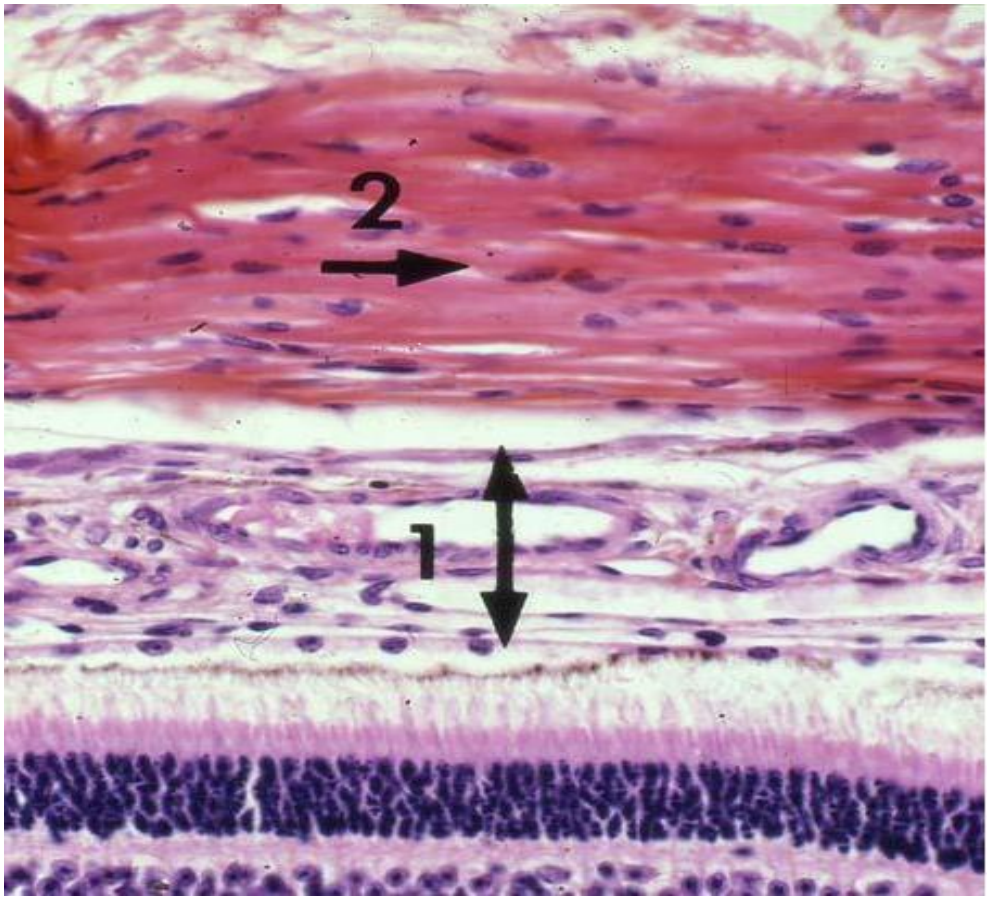


Figure 6 : rapport de la choroïde avec la rétine [13].



1 : la choroïde
2 : la sclère

Figure 7 : Coupe histologique de la choroïde [14]

c. La vascularisation

La vascularisation de la choroïde est assurée par les artères ciliaires courtes postérieures qui se divisent en son sein en un réseau capillaire complexe. Le drainage veineux est assuré par un réseau parallèle qui aboutit aux veines vortiqueuses. Le système chorio-capillaire assure l'irrigation des couches externes de la rétine. Les artères longues postérieures cheminent entre la choroïde et la sclère pour gagner le segment antérieur.

3. Anatomie de l'épithélium pigmentaire

a. Anatomie macroscopique (figure N° :7)

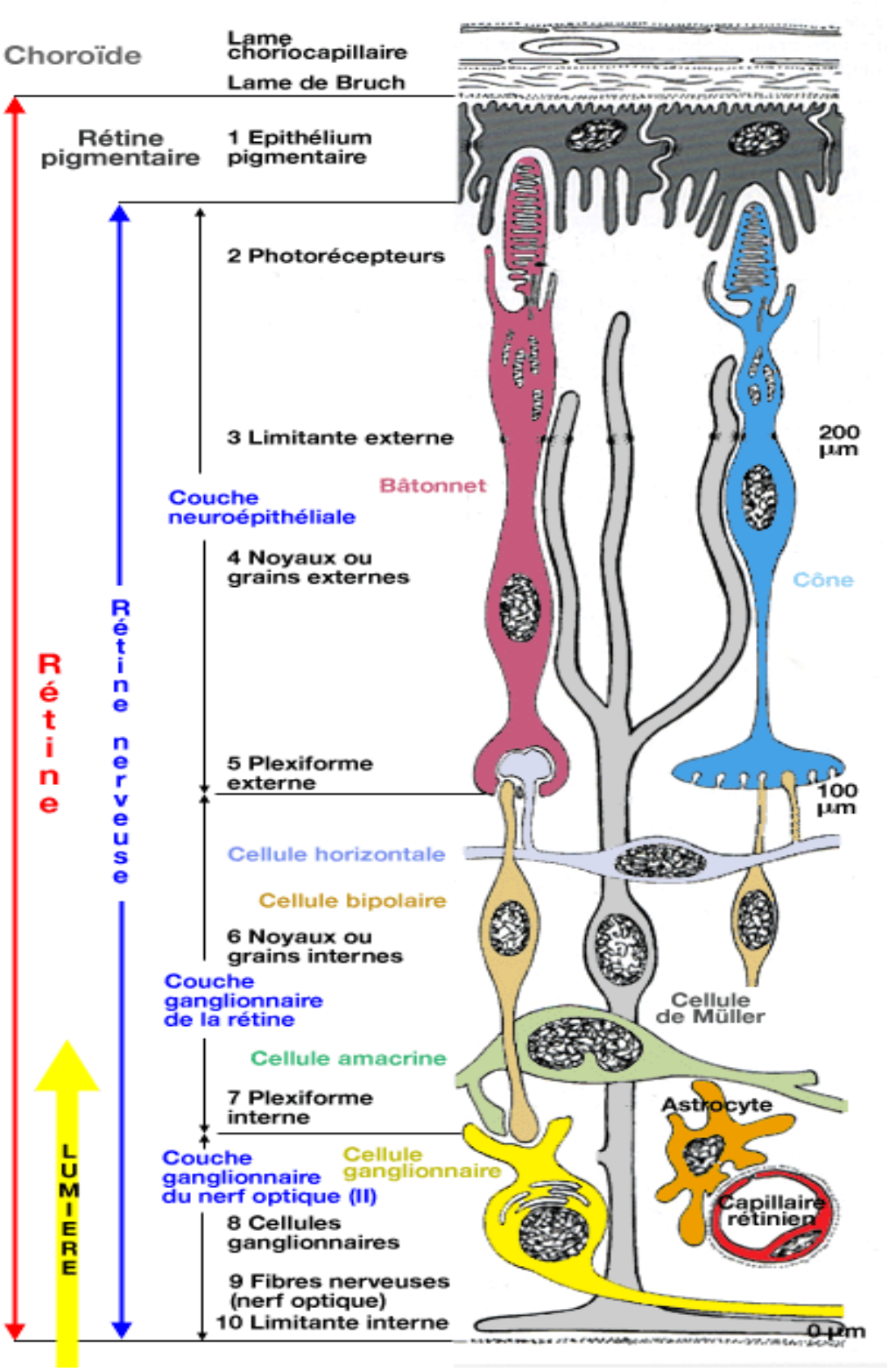


Figure 8 : schéma montrant les différentes couches de la rétine notamment l'épithélium pigmentaire.

L'épithélium pigmentaire constitue la couche la plus externe de la rétine, elle s'étend de la papille à l'ora serrata, où elle se prolonge par l'épithélium pigmentaire du corps ciliaire. Il forme une couche unistratifiée, pigmentée, de 10 à 20 µm d'épaisseur, constituée de cellules hexagonales disposées en mosaïque régulière et reposant sur une membrane basale.

Il adhère fortement à la membrane de Bruch qui est une membrane perméable, dont l'épaisseur augmente avec l'âge [de 1,6 à 6 µm].

b. Anatomie microscopique [15] (voir figure N° :8)

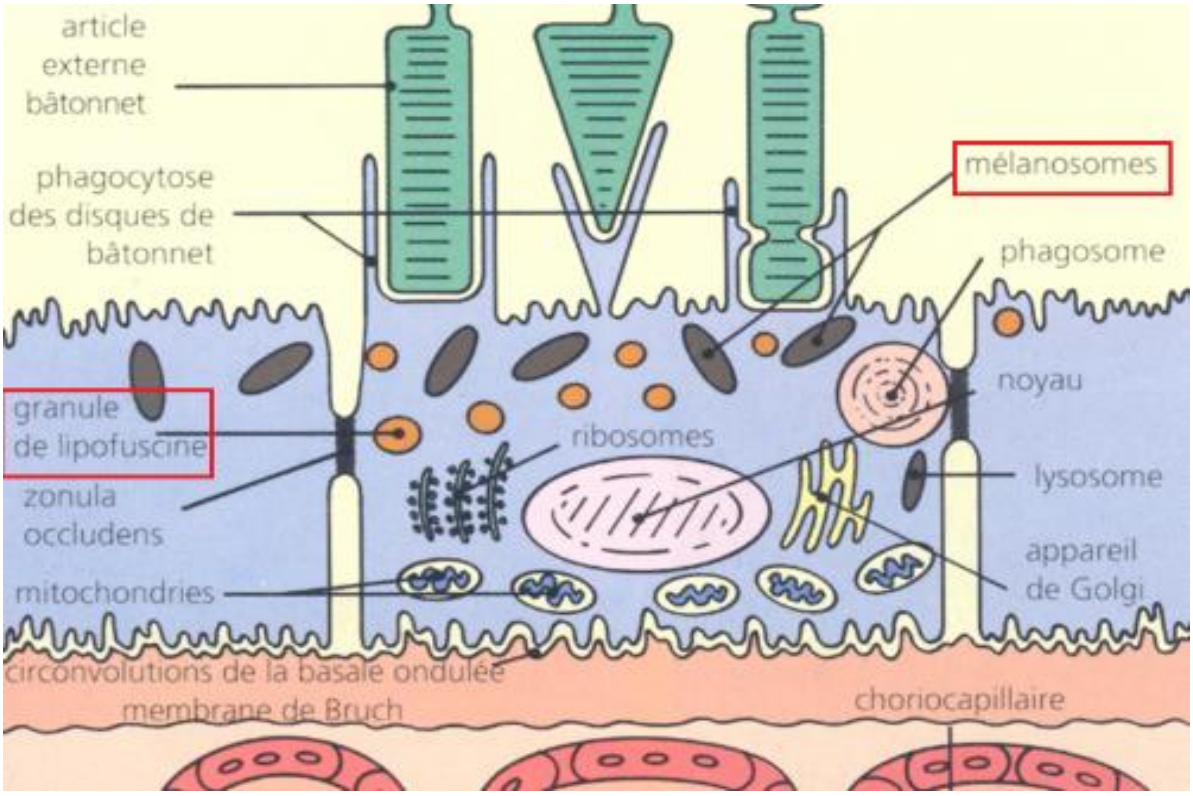


Figure 9: anatomie microscopique de l'épithélium pigmentaire [16]

L'épithélium pigmentaire est constitué de :

- **Cellules épithéliales**

Peuvent également être appelé cellules mélanocytaires, et ce sont les cellules touchées au cours de la maladie de VKH, elles sont au nombre de 4 à 6 millions pour

l'ensemble de la rétine, ce qui explique la sévérité de l'atteinte de l'épithélium pigmentaire au cours de la maladie de VKH, elles présentent à la coupe un aspect rectangulaire. Leur hauteur augmente de la périphérie [8 µm] vers le centre [14 µm], alors que leur largeur diminue de la périphérie vers le centre. De ce fait, au niveau de la région maculaire, les cellules sont plus hautes et moins larges, prenant un aspect cubique, alors qu'en périphérie, elles ont un aspect pavimenteux. Leur nombre semble proportionnel à celui des photorécepteurs. Limitées par une membrane plasmatique, on y distingue :

- Un pôle basal externe, en regard de la membrane de Bruch, et qui présente de très nombreux replis, de 1 à 2 µm de hauteur qui augmentent les surfaces d'échanges avec la choriocapillaire.
- Un pôle apical, qui présente de très nombreuses franges qui s'insinuent entre les articles externes des photorécepteurs, notamment des bâtonnets.
- La face latérale de la membrane plasmatique, rectiligne, présente un ensemble de systèmes jonctionnels :
  - « gap junction » discontinue et perméable.
  - Zonulae occludente : véritable zone de fusion des deux membranes plasmatiques, imperméable, s'opposant à tout transport intercellulaire de la choriocapillaire vers les photorécepteurs, véritable siège de la barrière, hématorétinienne externe.
  - Zonulae adhérente : perméable.

Cet ensemble donne une grande cohérence à l'épithélium pigmentaire, et surtout impose un transfert transcellulaire.

On distingue également au niveau de la cellule épithéliale :

- Des grains de mélanine qui donnent à cet épithélium son caractère pigmenté, leur concentration varie en fonction des zones rétiniennes [plus importante au centre] et avec les ethnies.
- Des phagosomes

- **Membrane basale**

Les cellules épithéliales reposent sur une membrane basale mince (0,3 µm) qui fait partie de la membrane de Bruch.

4. Anatomie de la cellule mélanocytaire [17]

Les mélanocytes sont les cellules qui pigmentent la peau, les poils. Il peuvent être situés dans le derme ou dans l'épiderme, ainsi que dans l'œil [iris, rétine], l'oreille interne (cochlée, strie vasculaire), l'épithélium digestif... Ils produisent des mélanosomes (granules pigmentés riches en mélanines). Ils protègent le tégument du soleil.

Il existe deux types de mélanocytes : les mélanocytes périphériques ou mélanocytes issus de la crête neurale, et les mélanocytes centraux, Ces mélanocytes centraux sont également dénommés cellules épithéliales pigmentées de la rétine.

Les mélanocytes uvéaux se localisent dans le stroma de l'iris, du corps ciliaire, dans le stroma choroïdien et dans la supra-choroïde, et au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Ils sont pigmentés, de formes étoilés, fusiformes, parfois arrondis ou ovalisés à noyau central.

Les mélanocytes choroïdiens sont quiescents tout au long de la vie et n'ont pas la capacité de fabriquer de la mélanine.

III. Rappel physiologique [7,9]

1.Iris

L'iris a deux rôles essentiels : un rôle d'écran protecteur assuré principalement par la pigmentation de l'épithélium postérieur et un rôle de diaphragme modulant la pénétration intraoculaire des rayons lumineux, assuré par un jeu pupillaire.

La pupille peut modifier sa taille sous l'effet de sa double innervation sympathique et parasympathique, la loi d'innervation réciproque de scherrington. De nombreux facteurs influencent la taille pupillaire : l'illumination tout d'abord, l'état de veille, l'intégrité des deux composants du système nerveux autonome, l'attention visuelle….

2.Corps ciliaire

Le corps ciliaire joue un rôle important dans l'accommodation en modifiant la réfraction du cristallin qui lui est attaché par des fibres zonulaires.

L'humeur aqueuse, secrétée activement par les procès ciliaires, assure une fonction nourricière au niveau du segment antérieur de l'œil [cornée, cristallin] et le maintien du tonus oculaire.

3.Choroïde

Grâce à sa richesse vasculaire, la choroïde joue un rôle important dans la régulation thermique en transformant l'énergie lumineuse en chaleur notamment dans la région maculaire, elle évacue hors du globe, la chaleur oculaire secondaire à la transformation de l'énergie lumineuse par l'épithélium pigmentaire et les pigments de la rétine, elle permet ainsi de maintenir l'homéothermie de la rétine maculaire et des structures environnantes.

La choroïde assure la vascularisation externe de la rétine, et permet un maintien de l'adhérence de la rétine à la choroïde par l'existence d'une pression oncotique plus élevée dans la choroïde que dans la rétine ce qui crée un gradient osmotique qui entraine un flux liquidien de la rétine vers la choroïde.

La choroïde joue également un rôle immunitaire, elle contient relativement peu de cellules immunologiquement compétentes, ses vaisseaux représentent une source importante de cellules effectrices [lymphocytes] et de substances humorales immunologiquement actives qui permettent une réaction immunitaire locale intraoculaire.

4. Epithélium pigmentaire [15]

L'épithélium pigmentaire a schématiquement quatre grands rôles :

- Rôle d'écran, plus ou moins opaque, en fonction du degrés de pigmentation.
- Siège d'échanges : hydro-électrolytiques, d'oxygène, par des phénomènes de transport passif ou actif ; son rôle est capital vu que la rétine externe et notamment les photorécepteurs sont sous la dépendance de la choriocapillaire.
- Rôle dans le métabolisme de la vitamine A, en la stockant et en régénérant la rhodopsine après photoréception.
- Rôle immunitaire phagocytose des articles externes des photorécepteurs, permettant leur régénération. On estime que chaque cellule de l'épithélium pigmentaire phagocyte 3 000 disques de photorécepteurs par jour.

5. Barrière hémato-oculaire

Les barrières hémato-oculaires comprennent la barrière hémato-aqueuse et la barrière hémato-rétinienne.

Leur siège anatomique est situé dans les cellules endothéliales des capillaires de l'iris et de la rétine, ainsi que dans les cellules épithéliales claires du corps ciliaire, les cellules épithéliales postérieures de l'iris et des cellules et de l'épithélium pigmenté de la rétine.

La barrière hémato-oculaire empêche les substances extracellulaires de circuler entre les cellules et les obligent à traverser la membrane cytoplasmique selon les mécanismes actifs et passifs très sélectifs.

5.1. Barrière hémato-aqueuse [18, 19, 20]

Siège de la BHA

a. Corps ciliaire

L'humeur aqueuse est un liquide oculaire limpide, sécrété par le corps ciliaire dans sa partie plissée ou procès ciliaire qui passe au niveau de la chambre postérieure avant de gagner la chambre antérieure par la pupille et la quitte par le filtre trabéculaire.

Chaque procès ciliaire est constitué par un stroma revêtu d'un épithélium qui est le siège de la barrière hémato-aqueuse, et formé d'une double assise cellulaire faite d'une couche épithéliale externe, pigmentée, qui prolonge l'épithélium pigmentaire de la rétine, et d'une couche épithéliale interne, claire, qui continue la rétine proprement dite, chacune de ces cellules possède une membrane qui présente des invaginations appelées bêta cyto-membranes qui augmentent la surface de

contact et qui sont caractéristiques des cellules spécialisées dans les échanges liquidiens.

Cette double assise cellulaire repose sur deux limitantes : une externe, qui continue la lame interne de la membrane de Bruch de la choroïde, et une interne faite de cellules claires et solidement attachées à la membrane cellulaire.

b. Iris

L'épithélium postérieur de l'iris est fonctionnellement similaire à la couche des cellules claires des procès ciliaires. Des jonctions serrées ferment les espaces intercellulaires.

Ainsi au niveau de l'iris, la barrière principale entre le sang et le stroma d'une part et l'humeur aqueuse d'autre part est représentée par les capillaires.

L'humeur aqueuse

1- La production de l'HA

L'HA provient du sang dont elle est séparée par une double barrière, une fondamentale constituée par la paroi des capillaires et une supplémentaire constituée par l'épithélium ciliaire.

L'HA subit d'abord une ultra-filtration au niveau de la paroi des capillaires puis s'enrichit de certaines substances par transport actif au niveau de l'épithélium ciliaire.

Au niveau de l'épithélium ciliaire, plusieurs mécanismes vont permettre aux éléments sanguins, présents dans le stroma et les espaces intercellulaires, de traverser les membranes cellulaires, franchissant ainsi la BHA pour produire l'HA dans la chambre postérieure.

L'HA se caractérise par sa pauvreté en protéine de gros poids moléculaire dans les conditions normales et, au contraire, lors de la rupture de la BHA on observe une augmentation de la concentration protéique, ce qui est à l'origine de l'effet tyndall observé en biomicroscopie.

2- La composition de l'HA

L'humeur aqueuse est composée essentiellement d'eau [98,75%] dans laquelle sont dissoute de nombreuses substances : des protides, des substances diffusibles non ionisées, des électrolytes, et quelques substances en excès par rapport au plasma comme l'acide ascorbique, l'acide lactique, et l'acide hyaluronique.

Les protides sont faits essentiellement :

- d'acides aminés à un taux un peu plus faible que celui du plasma.
- de protéines de structure qui proviennes du sang.
- des enzymes de plusieurs variétés, l'anhydrase carbonique qui joue un rôle dans la production de l'humeur aqueuse, la protéase qui dissout les masses cristalliniennes, les transaminases….

Les substances diffusibles non ionisées sont à des taux légèrement inférieur à celui du plasma, notamment glucose, urée, acide urique, et créatinine.

Les électrolytes :

- Le sodium est le cation le plus important du plasma et de l'humeur aqueuse.
- Le potassium, le calcium et le phosphore sont à des concentrations voisines de celle du sérum.
- Les bicarbonates servent de tampon à l'acide produit par le cristallin, le chlorure sert à rétablir l'équilibre électrique.

3- Les mouvements de l'HA :

Une fois sécrétée dans la chambre postérieure, l'HA est animée de mouvements permanents. Un courant postéro-antérieur, conduit l'HA de la chambre postérieure à la chambre antérieure à travers la pupille.

À l'intérieur de la chambre antérieure, l'HA est soumise à des courants de convections thermiques dus à la différence de température qui existe entre l'iris fortement vascularisé, hyperthermique, et la cornée plus froide. Ainsi, on observe un tyndall, et un mouvement descendant le long de la face postérieure de la cornée qui explique la disposition des précipités rétrocornéens en cas d'inflammation.

4- L'excrétion de l'humeur aqueuse :

L'HA sort de la chambre antérieure au niveau de l'angle irido-cornéen. Cette évacuation s'effectue par la voie principale pour 90%, cette voie est constituée par le trabéculum, le canal de schlemm et ses vaisseaux efférents. Et pour 10% par les voies accessoires uvéo-sclérales.

5.2. Mécanismes de fonctionnement de la BHA

La barrière hémato-aqueuse est sélective, et il existe à son niveau des phénomènes de transport actif ce qui prouve que l'humeur aqueuse n'est pas un simple ultrafiltrat mais résulte à la fois d'une sécrétion active prédominante et d'une filtration qui est en partie fonction de la pression sanguine.

Les substances sanguines qui parcourent la barrière hémato-aqueuse peuvent être classées en trois catégories :

- Les très grosses molécules comme les protéines plasmatiques : leur concentration en général inférieure à 0,5% de celle que l'on trouve dans le plasma, la barrière se comporte comme une membrane isopore, chaque

pore ayant un rayon qui ne dépasse pas 1000nm, ce qui explique la petite quantité de protéines qui franchit la barrière à l'état normal.

- Les molécules de plus petite taille, ou les ions : ces substances sont hydrosolubles comme l'urée, la créatinine, l'acide paramino-hippurique et le sucrose.

La pénétration est beaucoup plus rapide pour les protéines, mais inférieure à celle des molécules liposolubles.

- Les molécules liposolubles pénètrent très rapidement. Elles incluent l'alcool éthylique, les thio-urées et de nombreux sulfamides. En général, le taux de pénétration est parallèle à la liposolubilité.

Enfin l'eau, non liposoluble, fait partie des substances à pénétration rapide.

Egalement les sucres tels le glucose et le galactose, insolubles dans les solvants des lipides, pénètrent rapidement.

5.3. Rôle de la BHA

La barrière hémato-aqueuse est un système de régulation du débit et de la composition de l'humeur aqueuse. Par son intermédiaire, elle joue un grand rôle dans le maintien du tonus oculaire et dans le transport de l'oxygène et des substances nutritives pour le cristallin, la face postérieure de la cornée et pour le vitré.

Le corps ciliaire est capable de retirer activement certaines substances de l'humeur aqueuse vers le sang, ainsi, un grand nombre d'acides organiques peuvent être accumulés par le corps ciliaire puis transportés hors de l'œil par des mécanismes actifs.

5.4. HA seconde

La barrière hémato-aqueuse est fragile et peut être rompue dans de nombreuses circonstances: inflammation, traumatisme, irritation chimique, neurostimulation, mécanismes immunologiques …., ce qui conduit à la formation de l'humeur aqueuse seconde qui diffère de l'humeur aqueuse normale par sa composition proche du plasma et donc par la présence de cellules variées qui normalement en est dépourvue, et par un taux élevé de protéines que l'on peut objectiver à la lampe à fente par le phénomène de tyndall.

Le point de départ de la rupture peut être situé soit au niveau des cellules claires de l'épithélium ciliaire soit au niveau des capillaires iriens.

Au niveau de l'épithélium ciliaire pourrait survenir un élargissement des espaces intercellulaires et un relâchement des jonctions serrées. En cas de rupture très sévère, des vacuoles apparaissent à l'intérieur même des cellules endothéliales.

La vasodilatation des capillaires iriens provoquerait un étirement pariétal et une modification de la géométrie des jonctions serrées endothéliales.

Ce phénomène de vasodilatation résulte dans la majorité des cas suite à la libération de prostaglandine.

5.5. Barrières hématorétinienne

A été mise en évidence pour la 1ère fois après injection intraveineuse d'un colorant vital, tous les tissus de l'organisme ont été colorés, à l'exception du cerveau et de la rétine.

À l'intérieur de l'œil, il existe deux types de vaisseaux : ceux de la choroïde identiques aux capillaires du reste de l'organisme, et ceux de la rétine semblables à ceux du cerveau.

Les capillaires rétiniens, constituant une barrière empêchant le passage de certains substances venant du sang, font partie des capillaires continus, et présentent à la coupe un endothélium continu. Leur calibre dépend uniquement du débit circulatoire des artérioles d'amont.

Siège de la BHR

La barrière hémato-rétinienne est formée d'une composante externe, l'épithélium pigmenté de la rétine et d'une composante interne, l'endothélium vasculaire rétinien, elle empêche les échanges entre le vitré et la lumière vasculaire.

Ces deux membranes possèdent des jonctions intercellulaires de type zonula occludens très étanches. Cette BHR présente une grande analogie avec la barrière hémato-cérébrale.

D'une façon analogue, l'épithélium pigmenté de la rétine assure l'étanchéité entre la rétine et la choroïde dont l'endothélium des capillaires est fenestré.

Mécanismes de fonctionnement

Les échanges entre la rétine d'une part et le corps vitré ou la choriocapillaire d'autre part se font selon un mode de « perméabilité cellulaire » qui est directement fonction de la solubilité en milieu lipidique et d'un mécanisme de transport actif.

Conséquence de la rupture de la BHR

La rupture de la barrière hémato-rétinienne peut être observée dans les inflammations ou dans les suites des occlusions veineuses rétiniennes, lors du diabète, et après chirurgie de cataracte.

Cette rupture peut être mise en évidence théoriquement sur des coupes histologiques par des marqueurs qui, normalement absents dans la rétine, sont mis en évidence en cas de rupture de la barrière hémato-rétinienne.

Cliniquement, la rupture de la BHR peut être mise en évidence par la détection dans le vitré et la rétine d'un marqueur injecté dans la circulation générale.

La fluorescéine de sodium constitue le marqueur le plus utilisé, sa diffusion à travers l'épithélium pigmentaire ou hors les vaisseaux rétiniens est apprécié, quantitativement par la fluorophotométrie du vitré, qualitativement par l'angiographie. Récemment, l'imagerie par résonance magnétique est proposée, en faisant appel à la mesure du signal intra-vitréen après injection de gadolinium-DTPA.

6. Immunologie de l'œil [6]

L'œil est un exemple classique de site immunologiquement privilégié, le privilège immunologique permet de limiter les réponses immunes qui aboutissent à l'inflammation oculaire et ainsi préserve l'intégrité de l'axe visuel et protège contre la cécité.

Le privilège immunologique repose sur une limitation de la réaction inflammatoire, cette modulation de la réaction immunitaire se fait par des facteurs anatomiques et physiologiques dénommée « Anterior Chamber Associated Immune Deviatio ».

Ceci suggère que la tolérance rétinienne est maintenue en partie par la séquestration physique des antigènes derrière la barrière hémato-oculaire [21, 22]. Les antigènes présents dans l'œil ont été longtemps considérés comme exclusivement exprimés dans l'œil et inconnus du système immunitaire : la tolérance au tissus oculaires était considérée non comme une tolérance immune mais comme une ignorance du système immunitaire. En réalité, le privilège immun implique non seulement une séquestration des antigènes, mais aussi des mécanismes actifs qui inhibent les réponses immunes innées et adaptatives au niveau de l'œil et qui modulent la réponse oculaire se développant au niveau systémique [6].

Le privilège immunologique de l'œil est un phénomène complexe qui est lié à :

- La présence de barrières hémato-oculaires, anatomique [capsule cristallinienne, membrane de Descemet] et physiologique [barrière hémato-aqueuse et hémato-rétinienne], qui limitent l'entrée et la sortie de grosses molécules comme les protéines.
- L'absence de drainage lymphatique spécifique du globe oculaire.
- La présence de facteurs immunosuppresseurs solubles dans l'humeur aqueuse, composé de cytokines et neuropeptides telles que le TGFβ [Transforming Growth Factor β], l'interleukine 10, l'α MSH [α Melanocyte Stimulating Hormone], le VIP [Vasoative Intestinal Peptide], le Calcitonin-Gene Related Peptide et le cortisol libre [9TU] .,.
- La présence de ligands immunomodulateurs à la surface de cellules oculaires : Les cellules parenchymateuses de l'œil expriment une molécule de surface [Fas-Ligand] qui, une fois couplée à son corécepteur Fas, induit l'apoptose des lymphocytes T rencontrant un antigène dans l'œil.

- Les causes de l'inflammation oculaire et donc de la rupture de privilège immunologique de l'œil sont mal connues, exception faite pour laquelle des antigènes tissulaires de l'œil traumatisé sont libérés vers les ganglions régionaux ou ils déclenchent une réponse immune contre l'œil non traumatisé c'est l'exemple de l'ophtalmie sympathique. Une cause suspectée des uvéites pourrait être l'activation périphérique des lymphocytes par des stimulis microbiens et des antigènes du micro-environnement ayant une antigénicité croisée avec les autoantigènes rétiniens.[6]

IV. Physiopathologie

1. Pathogénie [23]

Les mécanismes physiopathologiques responsables de cette inflammation multi-systémique sont encore incomplètement élucidés. L'hypothèse d'un facteur déclenchant commun est très probable vu la grande variété des organes touchés et le type des lésions observés. Ce facteur n'est pas identifié avec certitude. La possibilité d'un agent viral comme facteur déclenchant de la maladie a été envisagée, et le fait que la phase prodromique de la maladie est d'allure infectieuse est en faveur de cette hypothèse. Le rôle de l'infection par le virus Epstein-bar (EBV) [24] ou du Cytomégalovirus (CMV) [25] est évoqué parmi les agents incriminés, une étude moléculaire qui a utilisé la réaction de polymérisation en chaine (PCR) a mis en évidence la présence du génome du virus EBV dans le vitré [26] et dans le liquide céphalorachidien d'un patient souffrant de VKH, mais ça reste incertain puisqu'un seul patient était testé positif.

Une atteinte auto-immune des mélanocytes présents dans le tissu uvéal constitue le mécanisme présumé de la maladie. Des études immunohistochimiques ont mis en évidence une perte de cellules mélanocytaires dans le tractus uvéal des patients souffrant de VKH [27].

L'association à un vitiligo relèverait du même processus. Des lésions identiques sont observées dans les cellules contenant de la mélanine de l'oreille interne et dans les méninges.

Les études en microscopie électronique de biopsies oculaires ont permis d'identifier un infiltrat lymphocytaire en contact étroit avec les mélanocytes choroïdiens, et des études immunohistochimiques ont permis de préciser la nature cellulaire de cet infiltrat au sein de la choroïde. Il s'agit essentiellement d'une

infiltration lymphocytaire T composée surtout de lymphocytes T CD4, et encore moins les lymphocytes cytotoxiques T CD8. L'analyse de biopsie cutanée de zone dépigmentée a permis de mettre en évidence le même aspect d'infiltrat lymphocytaire avec prédominance des lymphocytes TCD4 [28]. Les mélanocytes choroïdiens expriment les molécules de CMH de classe II ce qui peut être à l'origine de l'afflux et de l'expansion des lymphocytes T CD4[29]. De plus, la mise en évidence de cellules géantes multinucléées qui contiennent la mélanine renforce l'hypothèse du rôle joué par les mélanocytes choroïdiens dans le déclenchement de la maladie [31].

Plusieurs études qui cherchent à identifier la cible des lymphocytes T auto-réactifs dans le VKH ont été rapportées dans la littérature. Les antigènes de différenciation mélanocytaire : tyrosinase, TRP1, TRP2, MART-1/Melan-A [31, 32,33, 34] et PAX sont Parmi les auto-antigènes candidats.

Une réponse immunitaire Th1 avec libération des cytokines est observée après stimulation par ces antigènes.

Dans ce sens des études récentes ont montré que des clones cellulaires de lymphocytes T issus du sang périphérique des patients atteints de VKH ont une réactivité contre les peptides dérivés de la tyrosinase ou liés à la tyrosinase, ces cellules sont majoritairement de type Th1 [35,36].

L'analyse de concentrations de chimiokines dans le sérum et le liquide céphalorachidien des patients atteints de VKH retrouve également un profil cytokinique de type Th1.

Une étude a pu montrer également que les lymphocytes T auxiliaires : Th17 et lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25, ont une fréquence diminuée et une fonction altérée dans le sang périphérique des patients atteints de VKH par rapport aux

témoins. La même étude a rapporté une augmentation des taux de l'interleukine 23 et l'interleukine 17 dans le sérum des patients atteints de VKH [37]. Ils ont par ailleurs démontré que l'interleukine 23 stimule la production le l'interleukine 17 par les lymphocytes TCD4. Ces données sous entendent l'implication de l'axe interleukine 23 /Th17 dans la genèse de l'uvéite [38].

Plusieurs auteurs ont montré l'existence d'auto-anticorps anti-rétiniens, en particulier anti-S-arrestine, dans le syndrome de VKH [39]. Selon l'étude de F.blanc et all. [33] chez un cas de VKH on a retrouvé un anticorps anti-S-arrestine, mais aussi des anticorps anti-choroïde et anti-cochlée. La S-arrestine est une protéine cible séduisante pour le syndrome de VKH : cette protéine de la famille des intégrines, localisée dans les photorécepteurs, a été retrouvée dans les cellules épithéliales rétiniennes pigmentées [40]. Elle est en plus à la base d'un modèle murin d'uvéite très répandu : l'uvéite auto-immune expérimentale (UAE) [41]. L'immunisation de primates avec la S-arrestine entraine une uvéite histologiquement identique à celle du syndrome de VKH [42]. La S-arrestine a des homologies des séquences avec divers protéines de bactéries et virus dont celles d'Escherichia coli et du Rotavirus : l'immunisation de rats avec cette dernière est ainsi à l'origine d'uvéite semblables à l'UAE [43]. Un phénomène de mimétisme moléculaire et ainsi fortement suspecté. En faveur de ce mécanisme, des cas de syndrome de VKH chez des voisins, des collègues de travail et des amis ont été décrits [44]. La présence de ces trois anticorps (anti-cochlée, anti-rétine, et anti-choroïde) pourrait être aussi le reflet d'une réaction inflammatoire locale secondaire à une auto-immunité dirigée contre des cellules pigmentaires, qui se trouvent à la fois dans la cochlée et l'épithélium rétinien pigmentaire, localisées à la face externe de la rétine et à la face interne de la choroïde.

Une composante génétique semble également être associée à cette maladie. Ceci est suggéré par la prédominance de VKH dans certains populations bien délimitées géographiquement, par l'observation de formes familiales, par l'étude de concordance entre jumeaux homozygotes et par l'existence d'une association avec certains antigènes majeurs d'histocompatibilités [45] [HLA] de classe II : HLA-DR53, -DR4, -DR1 et -DQ4. En effet, il existe une forte association entre l'allèle HLA-DR4 et la maladie. La prévalence de l'antigène HLA DR4 en cas de VKH est de 35% à 100% selon les séries [46, 47, 48, 49, 50, 51, 52] (tableau N°: 1) .Des études récentes ont mis l'accent sur une association entre certains haplogroupes KIR (Killer cell immunoglobulin-like receptors) spécifiques d'allèle HLA de classe I et la maladie de VKH. Il semble que la fréquence de l'haplogroupe B soit plus important chez les patients atteints de VKH par rapport aux sujets témoins dans certaines populations. [53]

Il a été mis en évidence que les lymphocytes des patients atteints de VKH résistent à l'apoptose médiée par Fas. [54]

Auteurs	Population	Principaux résultats
Islam et al. [50]	Japonais	DR4 93% des patients (risque relatif 17,4), DRQ4 83% (risque relatif 9,9), HLA-DQAI*0301 100% (risque relatif 56,5)
Weisz et al. [47]	Hispaniques Californie	DR4 56% des patients (risque relatif 1,96), DR1 36% des patients (risque relatif 4,11)
Abad et al.[61]	France	DRB1*04 35% des patients, dont DRB1*0405 71%
Leinson et al.	Amérindiens Mestizos Californie	DRB1*04 chez 22 patients (75,9%) (risque relatif de l'ensemble des allèles DR4 2,60)

Tableau 1: maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et typage human leucocytes antigen (HLA) de classe II.[1]

Certains de ces facteurs génétiques impliqués dans la pathogénie de la maladie peuvent également modifier l'évolution clinique de la maladie de VKH.[23]

2. Histopathologie

Sur le plan histologique, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada correspond à une inflammation granulomateuse non nécrosante diffuse de la choroïde, sans atteinte de la choriocapillaire initialement. Les granulomes sont caractérisés par la présence de cellules épithélioïdes, de lymphocytes, de cellules géantes multinucléées et de quelques plasmocytes. Un grand nombre de ces cellules contiennent du pigment mélanique. Cet infiltrat inflammatoire est responsable d'un épaississement diffus de la choroïde prédominant au pôle postérieur, particulièrement autour de la papille et diminuant progressivement vers l'équateur et la périphérie. Des nodules de Dalen-Fuchs composés de macrophages, de cellules épithélioïdes, de lymphocytes et d'altération de l'épithélium pigmentaire ont été observés au stade aigu de la maladie. Une perte en cellules mélanocytaires au niveau du tractus uvéal a été rapportée. À la phase chronique de la maladie des lésions choriorétiniennes arrondies correspondant à une perte focale de l'épithélium pigmentaire ont été notées. Lors des récurrences inflammatoires de la maladie, il y a une atteinte de la choriocapillaire et on peut également observer une atrophie ou une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire, une fibrose sous rétinienne ou une néovascularisation choroïdienne [55, 56].

Les biopsies des lésions de vitiligo chez les patients atteints de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada ont montré de manière similaire une perte des mélanocytes le long de la membrane basale épithéliale et une infiltration lymphocytaire focale dans les couches superficielles [57]. Par ailleurs, l'analyse histologique d'une biopsie de limbe chez un patient ayant présenté un vitiligo périlimbique [signe de Sugiura]

révèle une absence de pigments au niveau de la membrane basale épithéliale du limbe [58].

3. Conséquences de l'inflammation uvéale :

3.1. Au niveau du segment antérieur

L'HA seconde, riche en cellules inflammatoires, arrive au niveau de la chambre antérieure et grâce aux courants de convection, entraine d'un coté le dépôt de cellules inflammatoires formant les précipités rétro-cornéens, et d'un autre coté des particules nageant dans la chambre antérieure d'où l'effet tyndall.

Des adhérences peuvent se former par le même mécanisme entre l'iris et le cristallin au niveau de l'angle irido-cornéen, formant des goniosynéchies.

3.2. Au niveau du segment postérieur

Le vitré devient inflammatoire et donc trouble ⇔ effet tyndall vitréen.

La rupture de la Barrière hémato-rétinienne va entrainer l'apparition d'exsudation rétinienne responsable d'un décollement séreux rétinien initialement au niveau maculaire puis qui s'étend vers la périphérie

La dépigmentation choroïdienne est due à la perte des mélanocytes au niveau de la choroïde et de l'épithélium pigmentaire. Elle est responsable de l'aspect classique de fond d'œil [FO] en coucher de soleil.

Matériel et méthode

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive réalisée au service d'ophtalmologie de CHU Hassan II de Fès, étalée sur une période de 5 ans et 6 mois, allant de Janvier 2008 au mois de Juin 2014.

II. Méthode

Les critères diagnostic retenus sont ceux élaborés par le comité international de « l'American Uveitis society » de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

Nous avons inclus dans notre étude les patients qui présentent un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada complet ou incomplet.

Nous avons exclus de notre étude les patients qui présentent un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada probable.

Nous avons recueilli pour chaque patient :

- L'âge, le sexe, les antécédents.
- Le mode de début, la latéralité, son mode évolutif, les différents signes ophtalmologiques et systémiques associés.
- Les données de l'examen ophtalmologique notamment l'acuité visuelle initiale et finale après traitement, l'analyse du segment antérieur, la mesure du tonus oculaire au tonomètre à aplanation de Goldmann, et l'examen du fond d'œil.
- Les données de l'examen somatique, notamment l'examen neurologique et dermatologique.

- Les données des examens complémentaires :
- â visée ophtalmologique :

Angiographie numérisée à la fluorescéine.

OCT.

Echographie en mode B en cas de trouble des milieux.

- A visée étiologique

Un bilan inflammatoire et un bilan infectieux

Une PL

- Un bilan prébolus.
  - Les différents traitements entrepris.
  - Les complications oculaires.
  - La durée de suivie des malades.

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation.

Modèle de fiche d'exploitation

- IDENTITE DU PATIENT :

-Age :

-Sexe: F□ M □

-Origine géographique :

-Niveau socio-économique : haut □ moyen□ bas□

- ANTECEDANTS :

Médicaux

Chirurgicaux

- MOTIF DE CONSULTATION :
  - Signes d'appels oculaires :

-Larmoiement : oui □ non□

-Photophobie : oui □ non□

-Blépharospasme : oui □ non□

-Douleur péri-orbitaire: oui □ non□

-Rougeure oculaire : oui □ non□

-Diminution de l'acuité visuelle : oui □ non□

-Myodésopsie: oui □ non□

-Métamorphopsie : oui □ non□

-ATCD d'uvéite : oui □ non□

  - Signes neurologiques

-céphalée : oui □ non□

-nausée+vomissement : oui □ non□

-acouphènes : oui □ non□

-vertige : oui □ non□

-hypoacousie: oui □ non□

  - Signes dermatologiques :

-Vitiligo : oui □ non□

-Poliose : oui□ non□

-Alopécie : oui □ non□

- DELAI DE CONSULTATION [mois] : ….. mois

- MODE EVOLUTIF :
  - Mode d'installation :

Aigu□ progressif□

  - Evolution :

Poussée unique□ Récidive □

Si récidive : concomitante□ à bascule □

  - Localisation antéro post :

Antérieure □ Intermédiaire□ Postérieure □ Totale □

  - Œil atteint : OD□ OG□
  - Œil adelphe: OD□ OG□
- EXAMEN CLINIQUE :
  - AV pour l'œil atteint :

Normale □ Diminuée□

PL + □ MDD□ <5/10 □ >5/10 □

  - AV pour l'œil adelphe :

Normale □ Diminuée □ PL +□ MDD □ <5/10 □ >5/10 □

  - Conjonctive : OD OG

-Hyperhémie conjonctivale : oui □ non□ oui □ non□

-Cercle périkératique : oui□ non□ oui □ non□

  - Cornée: OD OG

- Précipités rétrodescemétiques : oui□ non □ oui□ non □

-Kératite : oui □ non□ oui□ non □

  - Chambre ant : OD OG

-tyndall : oui □ non□ oui□ non □

  - Iris: OD OG

-Synéchies iridocristaliniennes : oui □ non□ oui□ non □

- Atrophie irienne : oui □ non□ oui□ non □

  - Cristallin: OD OG

- Transparent : oui □ non□ oui□ non □

- Cataracte : oui □ non□ oui□ non □

  - Tonus oculaire : OD OG

-normo : oui □ non□ oui□ non □

-hyper : oui □ non□ oui□ non □

  - Gonioscopie : OD OG

- goniosynéchie : oui □ non□ oui□ non □
  - Vitré : OD OG
- tyndall: hyalite oui □ non□ oui □ non□
- œufs de fourmi : oui □ non□ oui □ non□
  - Rétine: OD OG
- foyers choriorétiniens : oui □ non□ oui □ non□
- DSR : oui □ non□ oui □ non□
- Vascularite: oui □ non□ oui □ non□
- Papillite : oui □ non□ oui □ non□
  - Sclérite: oui □ non□ oui □ non□

➢ INVESTIGATIONS PARACLINIQUES :

- ophtalmologiques :

- Angiographie:
-OCT:
-Echo oculaire :
-Champ visuel :
- Test couleur :
-ERG:
-EOG:
-PEV:

- extra-ophtalmologiques

-PL:
-Audiogramme:

➢ TRAITEMENT :

Corticothérapie □
Immunosuppresseur□

➢ RESULTATS :

AV :

➢ COMPLICATIONS :
➢ Délai de suivi :
➢ Récidive :

Résultats

Nous avons recensé 12 patients, soit 24 yeux, dont le diagnostic de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada complet ou incomplet était fait.

I. Interrogatoire

1. L'âge

L'âge moyen de nos patients était de 26ans avec des extrêmes de 5ans à 44ans.

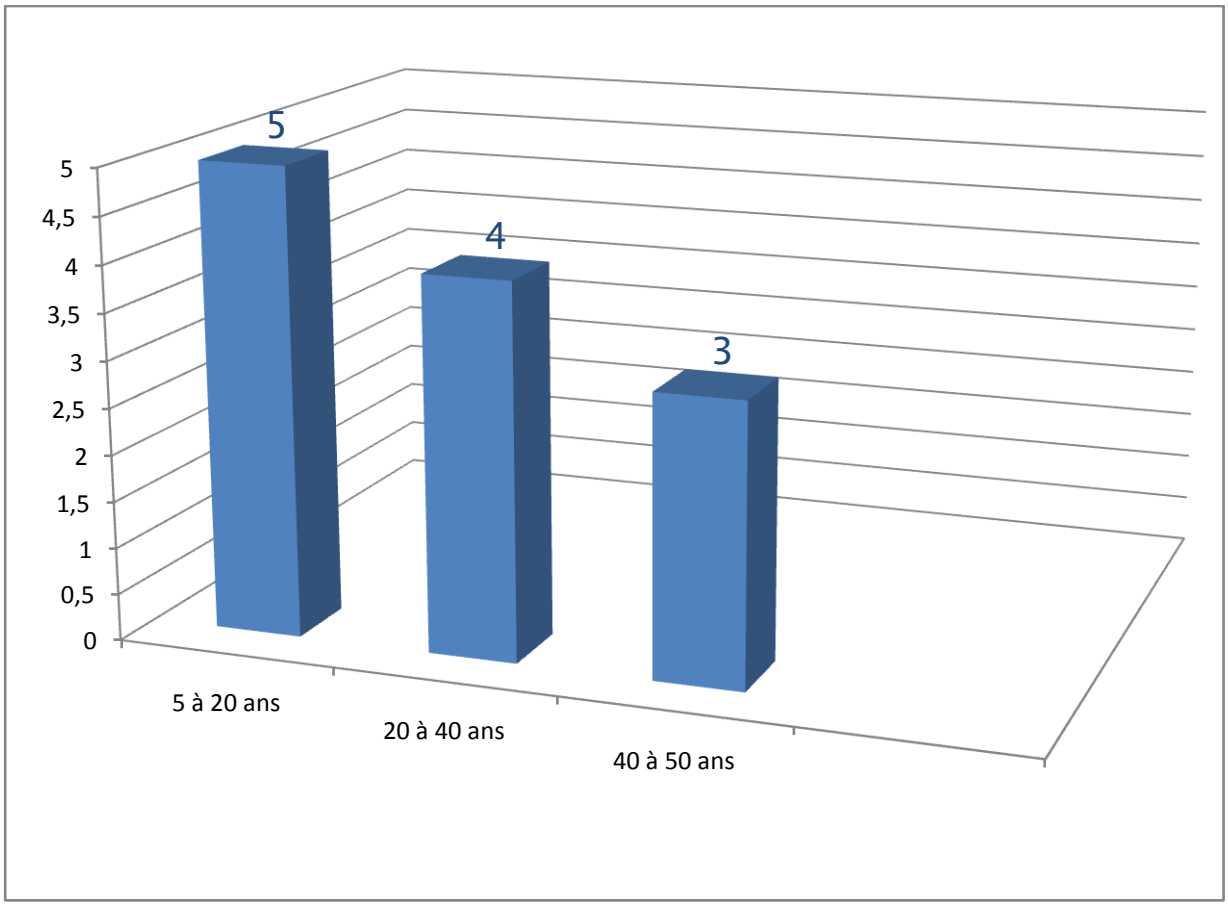


Figure 10 : Nombre de patient en fonction de l'âge.

2. Sexe

Le sexe féminin était prédominant dans notre étude avec 58% de femmes et 42% d'hommes.

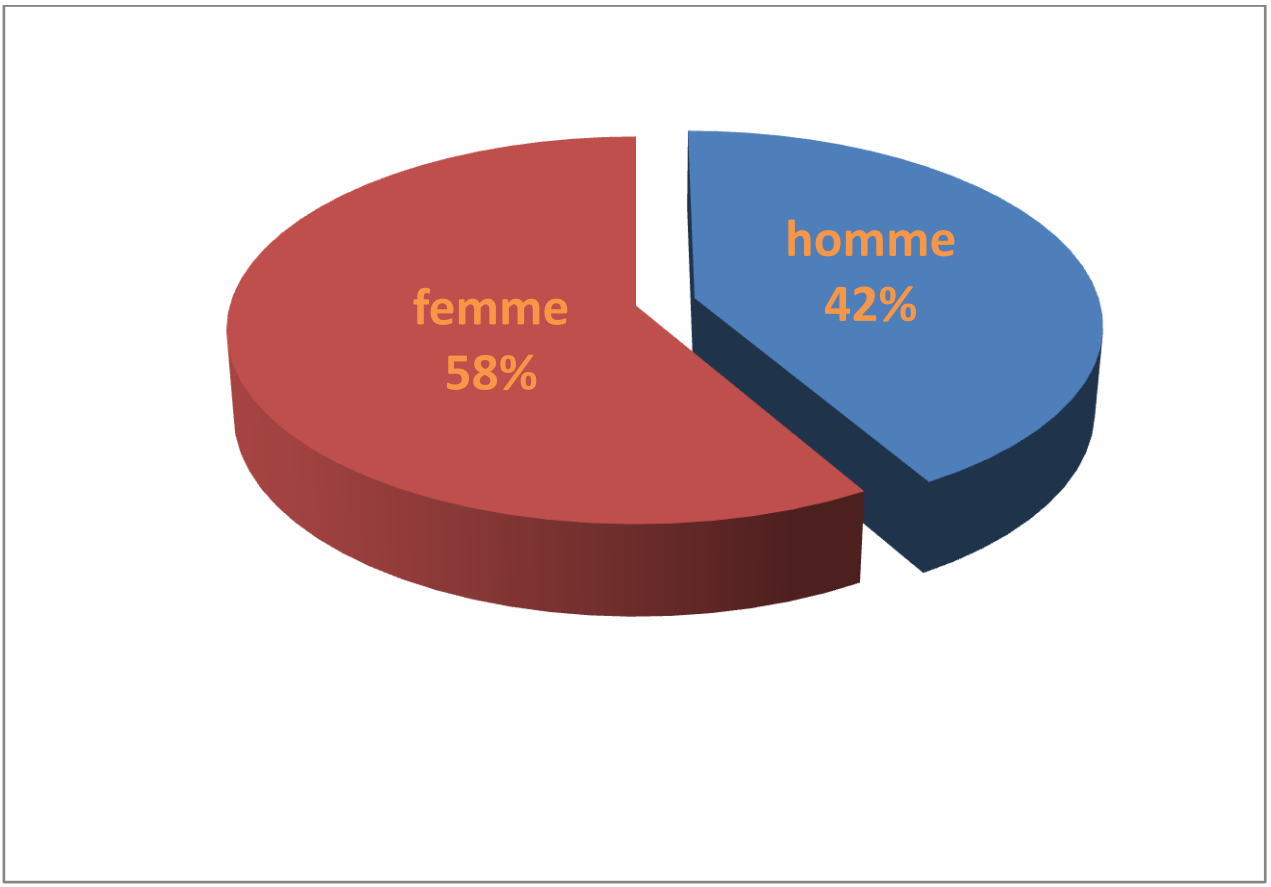


Figure 11 : Répartition des patients selon le sexe

3. Répartition géographique

région	pourcentage	nombre de cas
Fès	30%	4
Khenifra	15%	2
Er-Rachidia	15%	2
Taounate	8%	1
Tissa	8%	1
Taza	8%	1

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'origine

La majorité de nos patients étaient de la région de Fès avec un pourcentage de 46%, ceci peut être du à la localisation du service d'ophtalmologie au niveau de la ville de Fès.

4. Antécédents

Une patiente dans notre série était suivie pour HTA.

Et un seul patient a la notion de tabagisme et d'alcoolisme chronique.

5. Motif de consultation

Tous les patients présentaient au moins un signe fonctionnel au moment du diagnostic. Dans la majorité des cas (92%), le symptôme fonctionnel initial était une baisse d'acuité visuelle (BAV). Celle-ci était soit isolée soit associée à d'autres signes. Les autres symptômes retrouvés initialement étaient : une rougeure oculaire, une photophobie, une douleur oculaire, des myodésopsies, et des métamorphopsies.

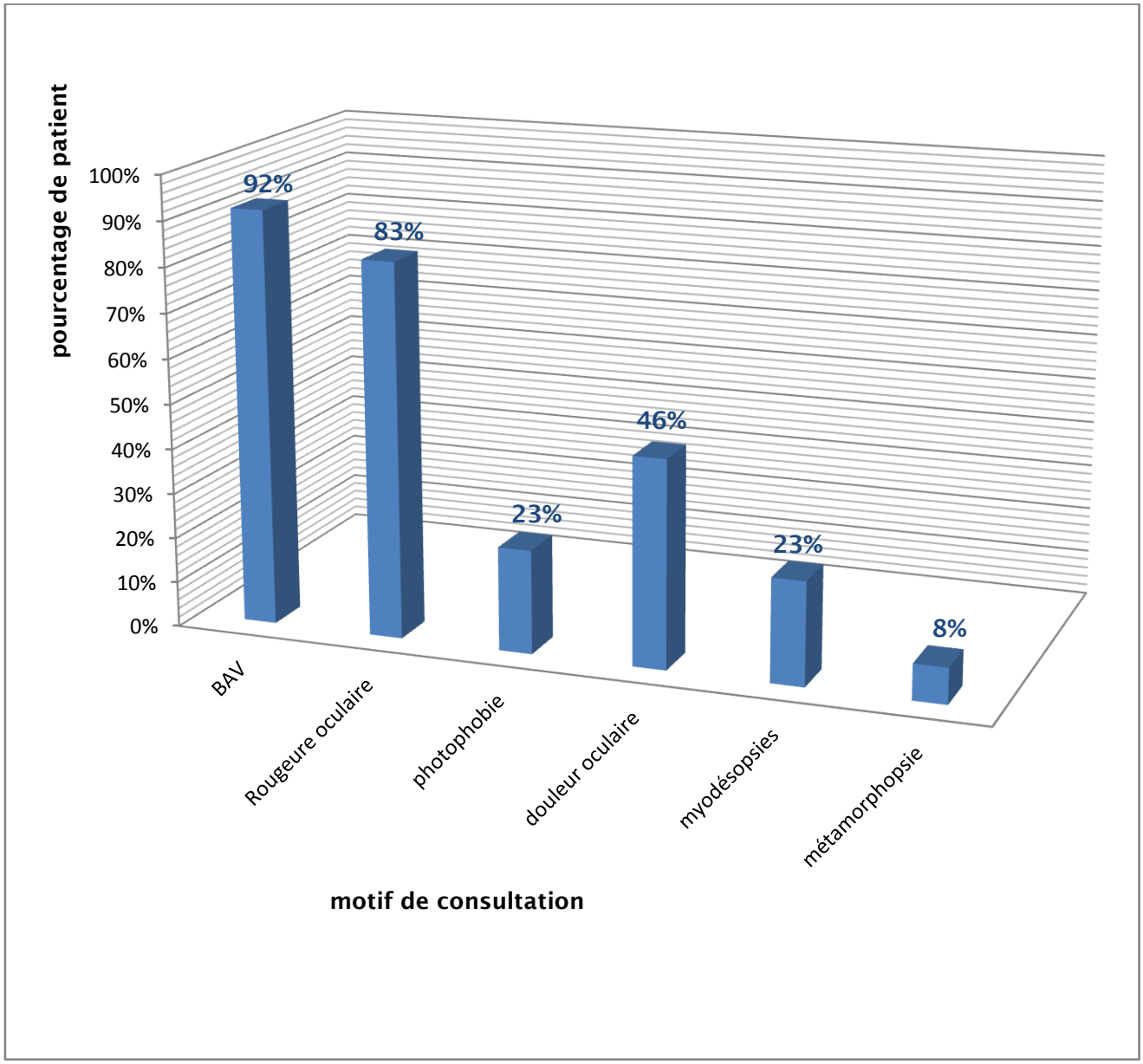


Figure 12 : Répartition des patients en fonction du motif de consultation

6. Délai de consultation

Le délai moyen de consultation chez nos patients était de 11mois avec des extrêmes allant de 15 jours chez 4 cas à 10 ans chez un seul cas.

7. Acuité visuelle initiale

L'acuité visuelle était effondrée chez la majorité de nos patients à l'admission. Elle était $\geq$ 5/10 chez seulement 4% de nos yeux.

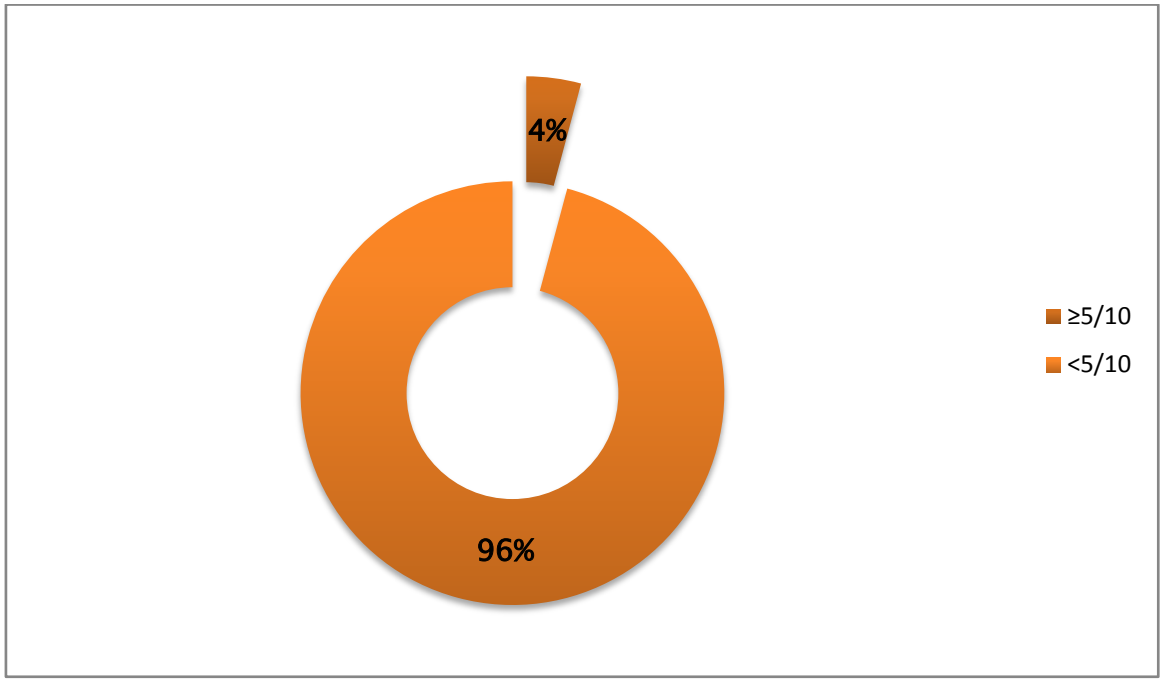


Figure 13 : Nombre d'yeux en fonction de l'acuité visuelle initiale

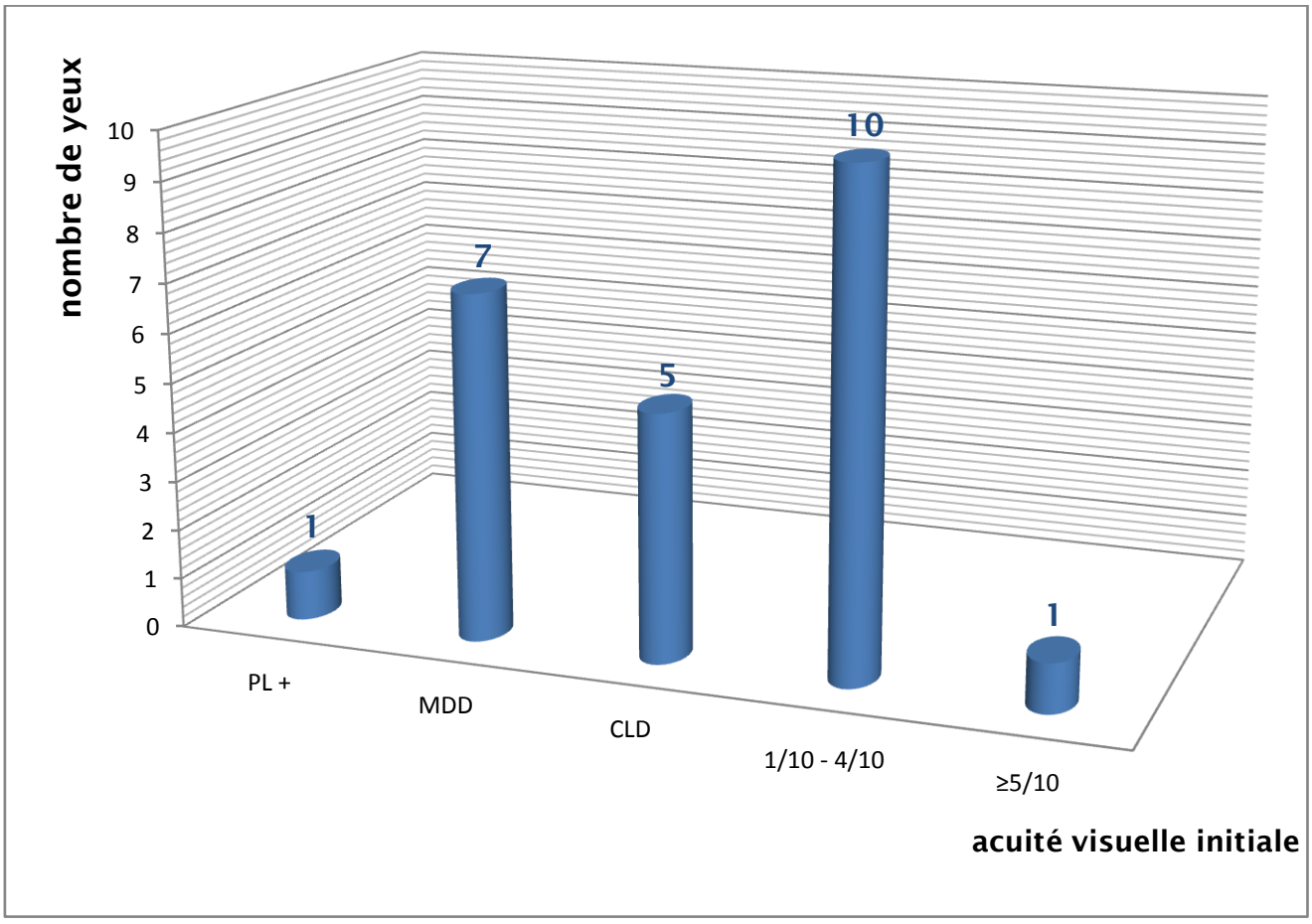


Figure 14 : Nombre d'yeux en fonction de l'acuité visuelle initiale [n = 24 yeux]

8. Signes cliniques

A. Manifestations oculaires (tableau N° 3)

75% de nos patients étaient admis à la phase aigue (soit 9cas). L'atteinte oculaire était d'emblée bilatérale dans tous les cas.

Manifestations oculaires	Nombre de patients	Pourcentage [%]
phase aigue		
Décollement séreux rétinien bilatéral (Figure N° 17)	12	100%
papillite	10	83%
hyalite	8	66%
phase chronique		
uvéite granulomateuse (Figure N° 14)	8	66%
atrophie irienne (Figure N° 15)	3	25%
Dépigmentation du fond d'œil (Figure N °16)	3	25%

Tableau 3 : Description de l'atteinte oculaire retrouvée chez nos patients au moment du diagnostic

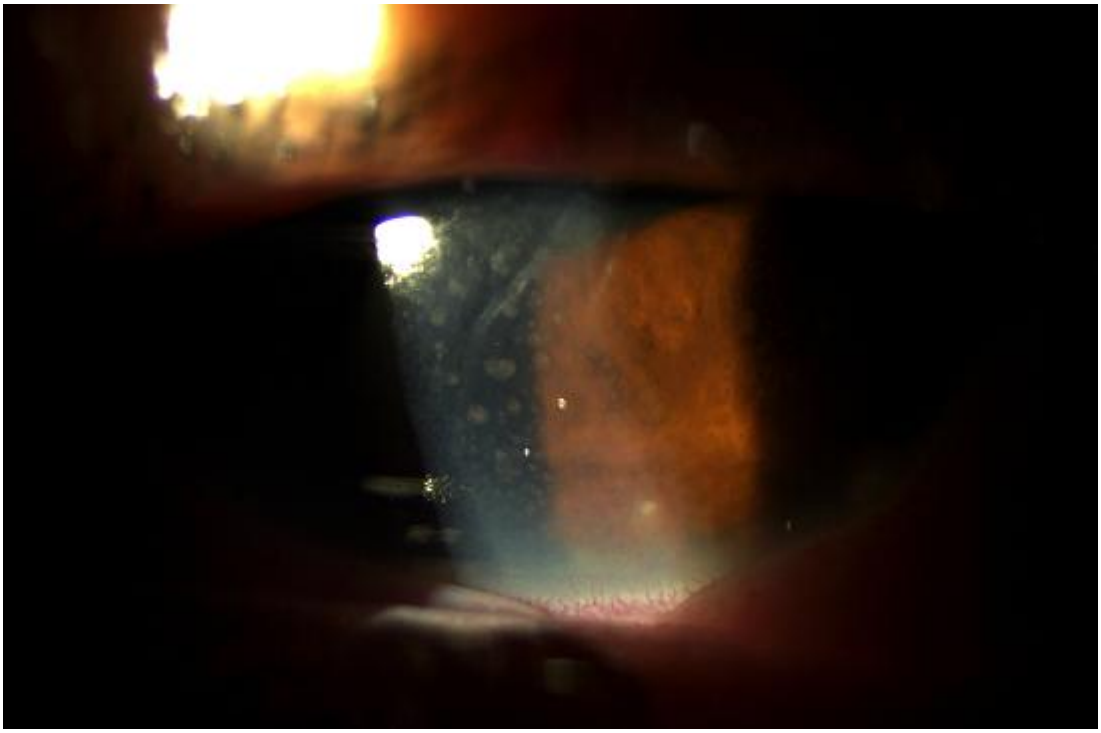


Figure 15 : précipités en graisse de mouton en faveur d'uvéite granulomateuse (photo du service).

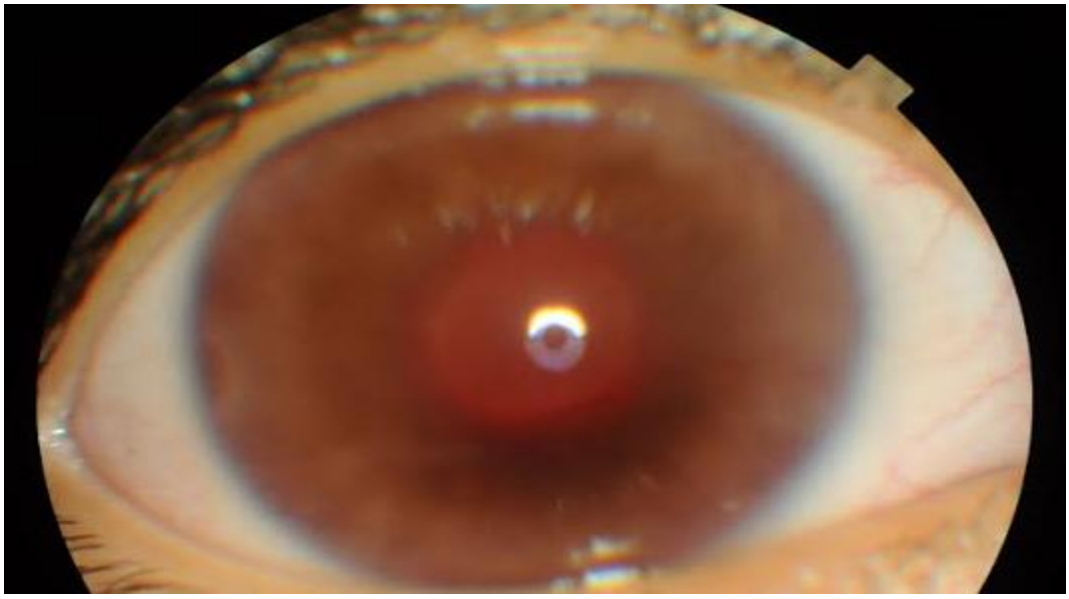


Figure 16 : Photo montrant une atrophie irienne périphérique (photo du service)

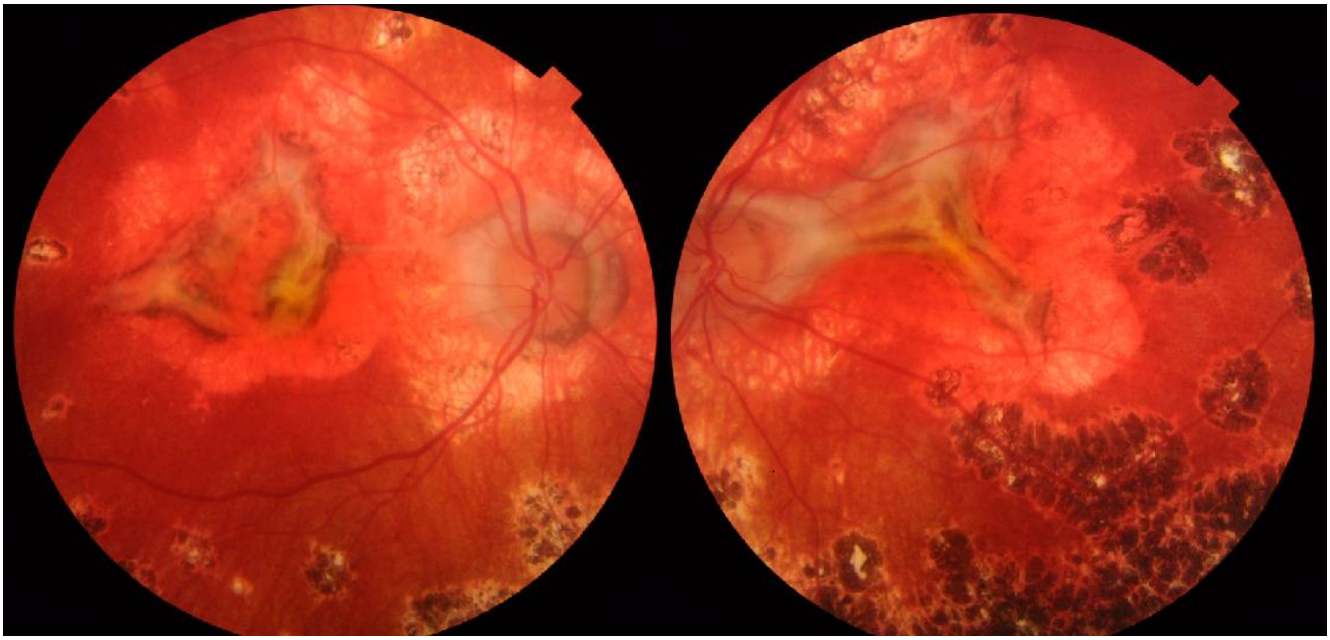


Figure 17: dépigmentation au fond d'œil avec œdème papillaire atrophie péripapillaire (photo du service)

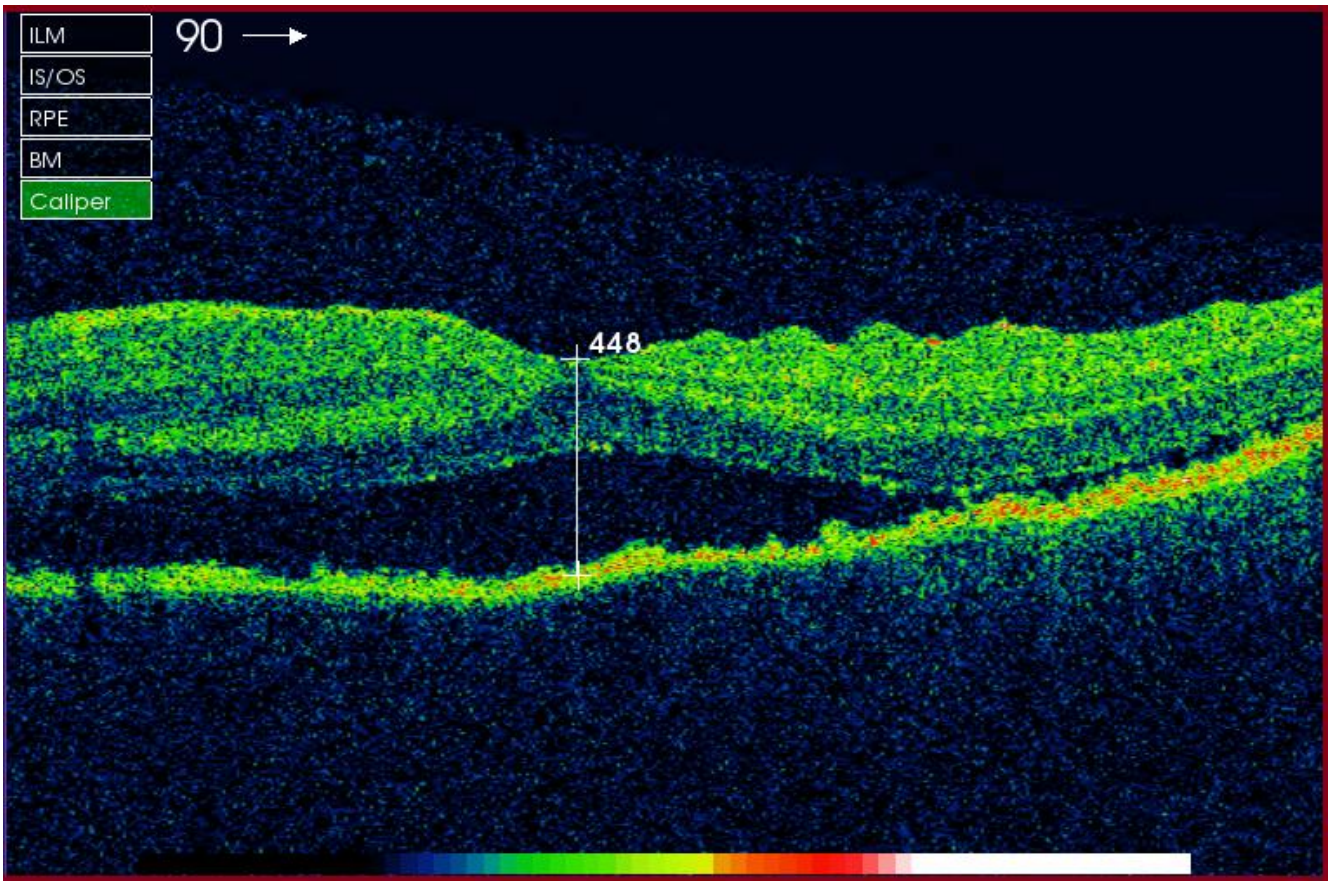


Figure 18 : Image d'OCT montrant un décollement séreux rétinienne (photo du service)

B. Manifestations extraoculaires (tableau N° 4)

Manifestations extraoculaires	nombre de patient	pourcentage
manifestations neurologiques	10	83%
• Céphalées	7	58%
• Méningite lymphocytaire	9	75%
manifestations auditives	7	58%
• Vertige	2	16%
• Acouphène	4	33%
• Hypoacousie	7	58%
manifestations dermatologiques	3	25%
• Vitiligo (figure N° 18, 19)	3	25%
• Poliose (figure N° 20)	2	16%
• Alopécie	2	16%

Tableau 4: Manifestations extraoculaires retrouvées chez nos patients

Des signes neurologiques étaient observés chez 10 patients [83%], Ces derniers se plaignaient tous de céphalées lors de l'interrogatoire. Cependant, ce signe n'étant pas considéré comme suffisamment spécifique pour permettre de poser le diagnostic de la maladie.

La ponction lombaire était réalisée chez tous nos patients; et une méningite lymphocytaire a été retrouvée dans 9 cas [75%].

Des signes auditifs étaient notés chez 7 patients [58%].une surdité de perception était diagnostiquée à l'aide d'un audiogramme chez 4 cas.

L'atteinte dermatologique était retrouvée chez 3 patients [25%]. Le vitiligo était présent au moment du diagnostic chez les 3 patients.

Selon la classification internationale de la maladie datant de 2001, 3 patients ont présenté une forme complète de la maladie, et 9 une forme incomplète.

Figure 19 : Tâches de vitiligo au niveau des mains (photo du service)

Figure 20: Tâches de vitiligo au niveau du sacrum (photo du service)

Figure 21: Poliose de cuir chevelu (photo du service)

Tableau 5 : tableau récapitulatif des caractéristiques cliniques des patients de notre étude.

Observation	Age de début de la maladie	Sexe	Signes oculaires	Signes neuroméningés	Signes cutanés
cas N° 1 A.C	44ans	M	panuvéite granulomateuse bilatérale œdème papillaire DSR	méningite lymphocytaire	
cas N° 2 A.M	25ans	F	Panuvéite bilatérale œdème papillaire DSR	céphalées vertige méningite lymphocytaire	
cas N°3 R.A	5 ans	M	panuvéite bilatérale œdème papillaire DSR dépigmentation de la choroïde et l'épithélium pigmenté	méningite lymphocytaire hypoacousie	vitiligo poliose
cas N°4 D.H	43ans	F	panuvéite granulomateuse bilatérale œdème papillaire DSR	hypoacousie céphalées acouphène	alopécie vitiligo
cas N°5 F.Z	18ans	F	panuvéite granulomateuse bilatérale œdème papillaire DSR	méningite lymphocytaire	
cas N°6 B.O	19ans	F	panuvéite granulomateuse bilatérale DSR	céphalées méningite lymphocytaire	
cas N°7 M.A	42ans	F	uvéite postérieure bilatérale œdème papillaire DSR	céphalées méningite lymphocytaire hypoacousie	
cas N°8 A.A	22ans	M	panuvéite granulomateuse bilatérale œdème papillaire DSR	acouphène vertige céphalées méningite lymphocytaire hypoacousie	poliose alopécie vitiligo
cas N° 9 J.F	19ans	F	panuvéite granulomateuse bilatérale œdème papillaire DSR	méningite lymphocytaire	
cas N° 10 H.A	12ans	M	panuvéite bilatérale œdème papillaire bilatéral dépigmentation de la choroïde et l'épithélium pigmenté DSR	méningite lymphocytaire	
cas N° 11 H.A	35 ans	H	panuvéite granulomateuse bilatérale œdème papillaire dépigmentation de la choroïde et l'épithélium pigmenté DSR	céphalées acouphène hypoacousie	
cas N°12 A.K	32 ans	F	panuvéite granulomateuse bilatérale DSR	céphalées acouphène hypoacousie	

9.Traitement

Tous nos patients ont reçu une corticothérapie systémique en bolus de 10mg/kg/jr pendant 3 jours avec un relais par voie orale per os par prednisone à la dose de 1mg/kg/j initialement pendant un mois, puis dégression progressive, avec une durée totale de traitement allant de 6 mois à 18 mois chez les patients suivis correctement, associée à une corticothérapie topique.

Le traitement hypotonisant était proposé chez les patients ayant présenté une HTO soit cortico-induite ou secondaire à la maladie elle même.

L'efficacité de la corticothérapie a été évaluée par l'évolution de l'acuité visuelle, du tyndall de chambre antérieure, du tyndall vitréen et des décollements séreux rétiniens.

La décroissance de la corticothérapie systémique a été guidée par la sévérité de l'inflammation.

Le recours aux agents immunosuppresseurs a eu lieu chez cinq patients (41%), à base : de cyclophosphamide, à la dose de 600mg/m^2, 6cures mensuelles pendant 6mois ; avec relais par l'Azathioprine à la dose de 1à 1,25mg/kg/jr pendant au minimum 6 mois, un seul enfant de notre étude a reçu l'Azathioprine seule. Ces patients ont présenté une atteinte sévère du pôle postérieur ou chez lesquels l'inflammation oculaire n'a pas pu être contrôlée par la seule corticothérapie systémique et un traitement immunosuppresseur a été nécessaire.

10. Complications

Au cours du suivi trois patients ont présenté des complications oculaires :

- Cataracte : 3 yeux (cas N° 10, et cas N° 3).
- HTO par sécclusion pupillaire : 2 yeux qui ont bien répondu à l'IP au laser (cas N° 10).
- Uvéite antérieure chronique : 2 yeux (cas N° 8).
- Fibrose sous rétinienne : 4 yeux (cas N° 3, et cas N° 10).

11. Évolution

La durée moyenne de suivi de nos patients était de 38mois, avec des extrêmes allant de 2 mois à 7ans.

L'évolution était favorable chez 5 patients, avec une acuité visuelle finale supérieure ou égale à 5/10 au niveau de 9 yeux [38%], alors que 62 % des yeux ont gardé une acuité visuelle finale inférieure à 5/10. (Figure N° 21, 22)

Chez l'ensemble des patients suivis correctement, 2 patients ont récidivés 7 fois.

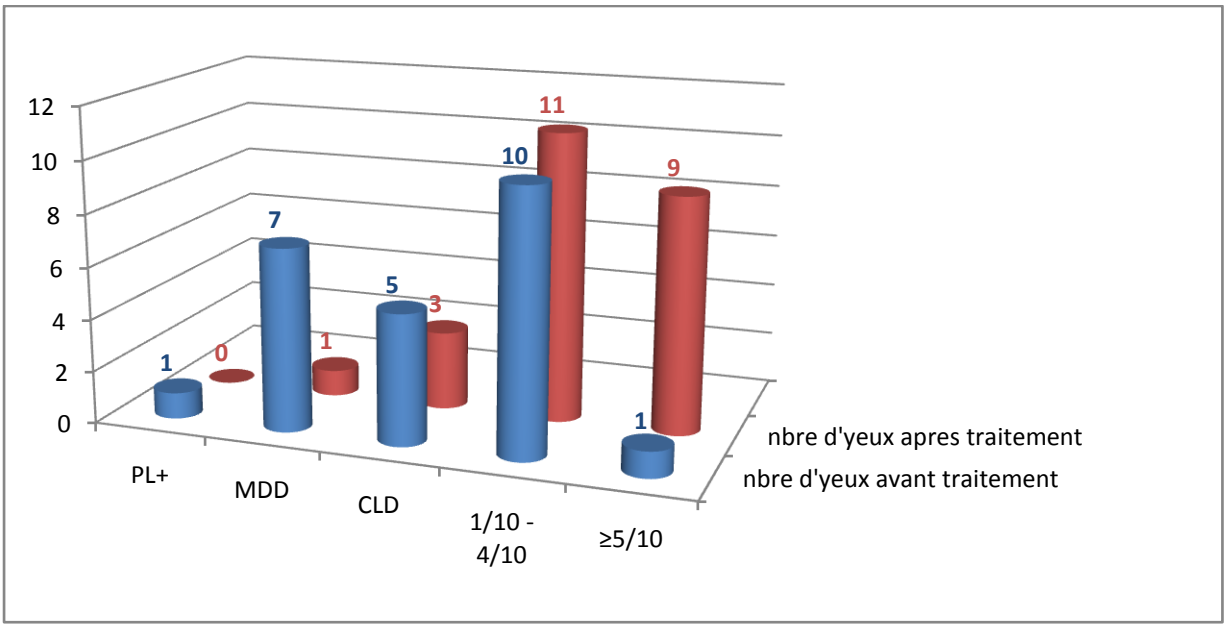


Figure 22 : Aspect comparatif de l'acuité visuelle initiale et finale chez les patients de notre étude

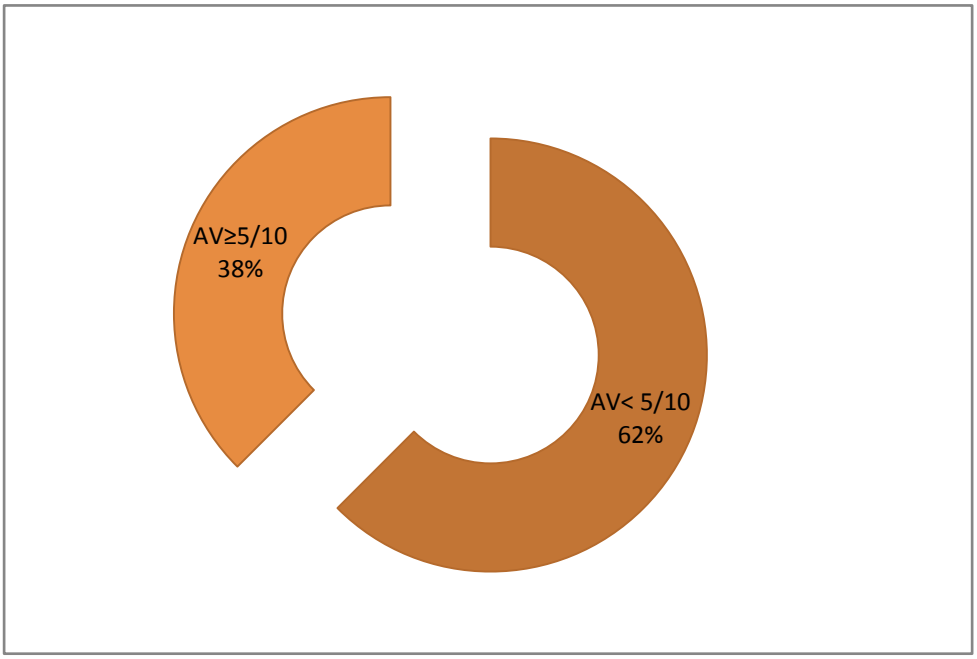


Figure 23: Pourcentage de patient selon l'acuité visuelle finale

12. Facteurs pronostiques visuels

Tableau 6: Répartition des patients en fonction des facteurs pronostic de la maladie de VKH

âge au moment de consultation	AV initiale		délai de consultation	inflammation sévère du segment antérieur	SIC	manifestations extraoculaires	complications	AV finale	
	OD	OG						OD	OG
44ans, >20ans	≤1/10	≤1/10	>1mois	oui	non	oui	non	**≥5/10**	<5/10
25ans >20ans	>1/10	≤1/10	>1mois	oui	non	oui	non	<5/10	<5/10
5ans <20ans	≤1/10	≤1/10	>1mois	oui	oui	oui	oui	<5/10	<5/10
43ans >20ans	>1/10	>1/10	>1mois	oui	oui	oui	non	**≥5/10**	**≥5/10**
12ans <20ans	>1/10	>1/10	<1mois	oui	non	oui	oui	<5/10	**≥5/10**
35ans >20ans	≤1/10	>1/10	>1mois	oui	oui	oui	oui	<5/10	<5/10
42ans >20ans	>1/10	>1/10	>1mois	non	non	oui	non	**≥5/10**	**≥5/10**
22ans >20ans	>1/10	>1/10	<1mois	oui	oui	oui	non	<5/10	<5/10
19ans <20ans	≤1/10	≤1/10	<1mois	oui	oui	oui	non	**≥5/10**	**≥5/10**
18ans <20ans	≤1/10	≤1/10	<1mois	oui	oui	oui	non	<5/10	<5/10
19ans <20ans	≤1/10	≤1/10	<1mois	oui	oui	oui	non	<5/10	<5/10
32ans >20ans	>1/10	≤1/10	<1mois	oui	non	oui	non	**≥5/10**	<5/10

Une étude statistique analytique pour ressortir les facteurs pronostiques ne peut être réalisée, vu le nombre réduit de l'échantillon de notre étude, cependant

une étude descriptive est possible, ainsi on a constaté que les patients ayant gardé une acuité visuelle inférieure à 5/10 ont les caractéristiques suivant :

- 70% des patients ont un âge <20ans. (soit 7 yeux sur 10).
- 76% des yeux ont une AV initiale inferieure à 1/10 (soit 10 yeux sur 13).
- 58% des patients ont un délai de consultation supérieur à 1 mois.
- 68% des yeux ont une inflammation sévère du segment antérieur au moment de la consultation (soit 15 yeux sur 22).
- 71% des yeux ont des synéchies irido-cristalliniens au moment de la consultation (soit 10 yeux sur 14).
- 83% des yeux ont présenté des complications oculaires.

Discussion

I.Epidémiologie

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est caractérisée par une distribution géographique particulière. Prédominante chez les mélanodermes ou sujet de race jaune. Du fait que la maladie est plus fréquemment observée en Asie de l'Est et du sud-Est, au Moyen-Orient et en Afrique du Nord [57].

L'incidence du VKH est variable dans le monde. Au Japon, ou la maladie est fréquente, le VKH représente 7% à 9% des cas d'uvéite contre seulement 1% à4% aux Etat Unis. Dans une série américaine, 41% étaient asiatiques, 29% blancs, 16% hispaniques et 14% noirs [58]. En France, la maladie de VKH est une cause rare d'uvéite, une étude faite en France, a montré que le VKH représente 2% de l'ensemble des uvéites [59, 60, 61], dans notre étude le VKH représente 0,6% de l'ensemble des uvéites admis dans notre service.

Une prédominance féminine est retrouvée dans la plus part des études et celle-ci varie de 45% à 79% [57], ce qui concorde avec nos résultats, ou 58% des patients étaient de sexe féminin.(tableau N°7)

La plupart des patients sont des adultes jeunes avec l'âge moyen au moment du diagnostic de 33,5 ans à 44,7 ans, dans notre étude, nos patients sont relativement jeune avec un âge moyen au moment du diagnostic de 26,2 ans (tableau N°7). Ceci peut être expliqué par le nombre réduit des patients dans notre série, avec un nombre important de cas pédiatrique (2 patients soit 16%),Tabbara et al avaient rapporté 13 cas pédiatriques en Arabie Saoudite sur un ensemble de 97 patients soit 13,5% [73]; et la série de Martin qui fut conduite en Inde et qui est la plus importante avait rapporté 22 cas sur un ensemble de 267 patients atteints de VKH soit 8% [74]. La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est une cause rare d'uvéite chez l'enfant. Le diagnostic est souvent difficile sur ce terrain car l'enfant est

d'emblée examiné à la phase chronique, en présence de synéchies irido-cristalliniennes et en absence de signes extraoculaires.

Tableau 7 : profil épidémiologique de la maladie de VKH dans 7 études.

auteurs	nombre de patient	pourcentage de patients de sexe féminin	âge moyen
Bykhovskaya et al. 2005 [58]	24	79%	35ans
Kitamura et al. 2005 [59]	169	56%	44,7ans
Touitou et al. 2005	22	77%	33,5ans
Yang et al. 2007 [60]	410	47,5%	35,2ans
Abad et al. 2008 [61]	11	45%	33,5ans
Chee et al. 2009 [62]	67	59,7%	42,3ans
notre étude 2014	12	58%	26,2ans

II.Etude clinique

1.Critères diagnostiques

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est une affection systémique caractérisée par l'association de plusieurs manifestations : oculaires, neurologiques, auditives et cutanées [69].

L'ensemble des symptômes est rarement présent chez un même patient à un instant donné. Il n'existe pas de test spécifique permettant d'affirmer le diagnostic de VKH, mais des critères diagnostiques ont été établis et l'association de plusieurs manifestations permet de poser le diagnostic.

Les premiers critères diagnostiques datent de 1978 et constituent le système de sugiura. en 1980, snyder et tessler[70] rapportent les critères de *« l'American Uveitis Society »* sur lesquelles on se base actuellement pour le diagnostic de VKH. (tableau N° 8)

Les critères historiques de Sugiura, comportent trois critères majeurs pour poser le diagnostic de VKH [71] :

- uvéite antérieure bilatérale.
- décollement séreux rétinien.
- Pléiocytose du liquide céphalorachidien.

Les autres manifestations de la maladie notamment :

- Neurologiques : hypoacousie et vertige.
- Dermatologiques : poliose et vitiligo.
- Ophtalmologique : dépigmentation au fond d'œil.

Sont considérés comme des critères mineurs.

Tableau 8 : critères diagnostiques de Sugiura pour la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. D'après Sugiura. [71]

1. Uvéite aigue bilatérale, survenue spontanément dans les 2 yeux. L'atteinte controlatérale peut être observée 1à 10 jours plus tard.
2. Œdème rétinien circonscrit, plus marqué au pôle postérieur. Accumulation caractéristique du colorant dans l'espace sous rétinien à l'angiographie à la fluorescéine.
3. Pléiocytose du liquide céphalorachidien, signe caractéristique de la phase aigue.
4. Dysacousie, vertige et hyperesthésie du cuir chevelu sont, lorsqu'ils sont présents, fortement évocateurs de la maladie en phase précoce.
5. Tyndall cellulaire de chambre antérieure, précipités rétrocornéens granulomateux, nodules iriens sont des signes évocateurs mais pouvant manquer à la phase aigue.
6. Alopécie, poliose, vitiligo, dépigmentation du fond d'œil et du limbe sont des signes importants de la phase chronique de la maladie. la dépigmentation du limbe cornéen est le premier signe de dépigmentation apparaissant environ un mois après les premiers symptômes.

Les critères 1,2 et 3 sont des critères **majeurs**. 1ou 2 et 3 sont requis pour poser le diagnostic de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

Les critères 4,5 et 6 sont des critères **mineurs**, non requis pour le diagnostic mais sont de grande valeur diagnostique.

Ces critères diagnostiques de Sugiura ont fait l'objet d'une révision en 2001 par un comité international d'ophtalmologistes experts afin de préciser la démarche diagnostique. Ces critères permettent de classer la maladie en forme « complète, incomplète ou probable » [57]. (Tableau N° 9)

1. Absence d'antécédent de traumatisme pénétrant oculaire ou de chirurgie oculaire ayant précédé l'installation des premiers signes d'uvéite.
2. Absence d'élément clinique ou biologique évoquant une autre pathologie oculaire.
3. Atteinte oculaire bilatérale pour laquelle les critères A et B doivent être remplis, en fonction du stade de la maladie auquel le patient est examiné.

A. manifestations précoces de la maladie :

1. éléments en faveur d'une choroïdite diffuse [sans ou avec uvéite antérieure, une hyalite ou une papillite], pouvant se manifester selon l'une des manières suivantes :
   a. accumulation focal du liquide sous-rétinien.
   b. Décollements séreux rétiniens bulleux.
2. Dans les cas douteux à l'examen du fond d'œil, les deux éléments suivant doivent également être présents :
   a. Zones focales de retard de perfusion choroïdienne, zone multifocales de fuite en « tête d'épingle », larges aires placoïdes d'hyperfluorescence, remplissage dans l'espace sous rétinien, imprégnation du nerf optique à l'angiographie à la fluorescéine.
   b. Epaississement choroïdien diffus, sans signe de sclérite postérieure en échographie

B. Manifestations tardives de la maladie :

1. Histoire de la maladie suggérant un antécédent de la présence de l'un des critères décrits en 3 A et soit de la présence de 2 et 3 à la fois selon ci-dessous soit de multiples signes de 3.
2. Dépigmentation oculaire (n'importe laquelle des manifestations ci-dessous est suffisante) .
   a. Fond d'œil en coucher de soleil « sunset glow fundus »
   b. Signe de Sugiura.
3. Autres signes oculaires (n'importe laquelle des manifestations ci-dessous est suffisante).
   a. Cicatrices choriorétiniennes pigmentées nummulaires.
   b. Accumulation et /ou migration de l'épithélium pigmentaire rétinien.
   c. Uvéite antérieure chronique ou récurrente.
4. Manifestations neurologiques et/ou auditives (qui peuvent avoir disparues au moment de l'examen).
   a. Syndrome méningé (malaise, fièvre, céphalées, nausées, douleurs abdominales, raideur de la nuque et du dos ou combinaison de ces manifestations. Les céphalées seules ne suffisent pas pour définir un syndrome méningé clinique)
   b. Acouphènes
   c. Pléiocytose à l'examen du liquide céphalo-rachidien
5. Manifestations cutanées (qui ne peuvent pas avoir précéder le début de l'atteinte oculaire ou du système nerveux central)
   a. Alopécie
   b. Poliose
   c. Vitiligo

Forme **complète** : présence des critères 1 à 5.

Forme **incomplète** : critères 1 à 3 présents associés soit à 4 ou à 5.

Forme **probable** : forme oculaire isolée : critères 1,2 et 3 présents.

Tableau 9: Critères diagnostiques révisés de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

[54]

Les critères de Sugiura sont performants pour le diagnostic à la phase aigue, tandis que les critères de *« l'American Uveitis society »* et les critères de la classification de 2001 permettent de poser le diagnostic en cas de forme chronique.

III.Différentes phases évolutives de la maladie de VKH

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada évolue en plusieurs phases successives [75]:

- Phase prodromique.
- Phase aigue uvéitique.
- Phase chronique de convalescence.
- Phase chronique récurrente.

1- Phase prodromique

Les prodromes débutent souvent brutalement quelques jours avant l'atteinte oculaire par un syndrome méningé, rencontré dans environ 70% des cas et comprenant des céphalées, raideur nucale, fébricule, nausées [75] ou un syndrome pseudo-grippal avec asthénie et myalgie, des signes auditives faites essentiellement d'une dysacousie, souvent non perçu par le patient, et parfois un discret syndrome vestibulaire [75] associé à des vertiges, qui peuvent tous être associés à ce syndrome méningé. Rarement des signes déficitaires, des signes encéphaliques et cérébelleux, de rares cas de myélite aigue ont été rapporté dans la littérature [84], et des signes psychiatriques [76] sont également retrouvés. Le patient présente des douleurs rétro-orbitaires dans plus d'un tiers des cas et parfois une photophobie accompagnée de larmoiement.

Ces signes prodromiques peuvent être frustes, et le diagnostic de la maladie de VKH est exceptionnellement fait au cours de la phase prodromique.

Vu le retard de consultation des patients dans notre contexte, et la non spécificité des syndromes à cette phase, aucun patient de notre série n'a pu se présenter au cours de cette phase.

2- Phase aigue uvéitique

Cette phase survient habituellement quelques jours après la phase prodromique et peut durer plusieurs semaines. Une baisse brutale de la vision constitue le principal signe fonctionnel. L'acuité visuelle varie entre au moins de 1/10 et de plus de 5/10 [77, 78, 79]. L'atteinte oculaire est souvent bilatérale d'emblée [70à 95%] [75, 77, 78, 79] ; Elle est rarement unilatérale, se bilatéralisant dans quelques jours, dans notre série tous les patients avaient une uvéite bilatérale.

L'uvéite postérieure bilatérale, à type de choroïdite diffuse avec hyalite, DSR et œdème papillaire (figure N° 23), parfois associée à une uvéite antérieure, réalisant alors le tableau de panuvéite, constitue la présentation clinique la plus caractéristique et la plus typique de la maladie [74, 75]. Le DSR est classiquement multifocal, débute dans la région maculaire et peut être soit localisé dans le pôle postérieur et/ou à la moyenne périphérie soit étendu à l'extrême périphérie, réalisant parfois un décollement exsudatif étendu. Il faut souligner l'importance du DSR bilatéral survenant dans un contexte inflammatoire comme signe évocateur de la maladie de VKH. L'œdème papillaire est fréquent. Il peut être discret ou important, pouvant poser un problème de diagnostic différentiel avec la névrite optique bilatérale [81]. Des lésions choriorétiniennes profondes, blancs, jaunâtres, arrondies, de taille variable, siégeant au pôle postérieur, parfois en moyenne périphérie. Des plis rétiniens et choroïdiens au pôle postérieur peuvent précédés ou accompagnés un DSR [80]. L'association d'un œdème papillaire et de plis rétiniens et/ou choroïdiens peut être considérée comme un état pré-exsudatif chez des

patients vu précocement et doit faire évoquer le diagnostic [82, 83] . Ces plis rétiniens sont considérés comme un indicateur de la sévérité de l'inflammation. L'angiographie à la fluorescéine (AF), l'angiographie au vert d'indocyanine, l'échographie oculaire B (voir figure N° : 24) et la tomographie en cohérence optique (OCT) sont très contributifs pour le diagnostic de l'atteinte du segment postérieur au cours de la phase aigue de la maladie de VKH.

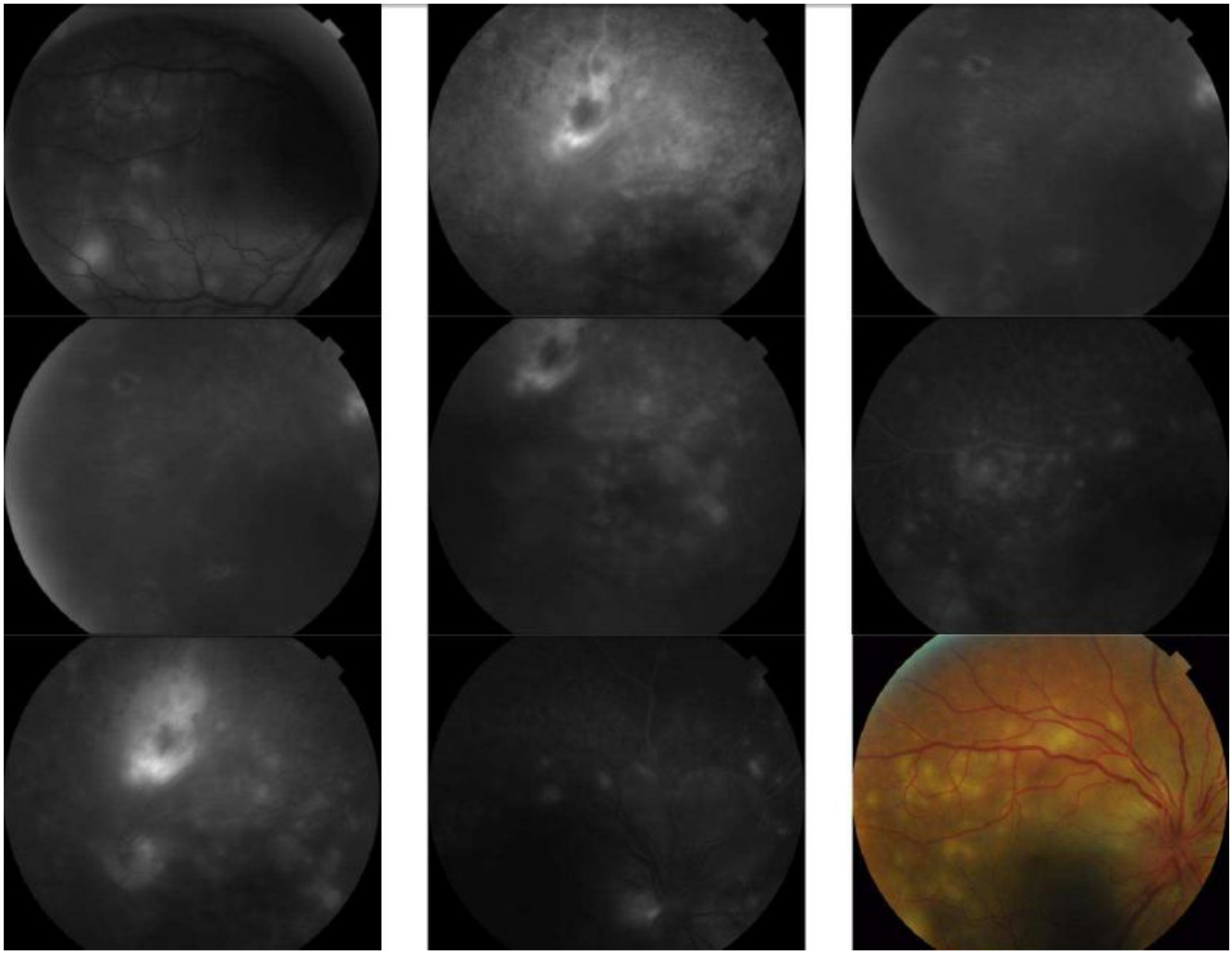


Figure 24 : image d'angiographie rétinienne montrant un œdème papillaire bilatéral, avec DSR.(image du service)

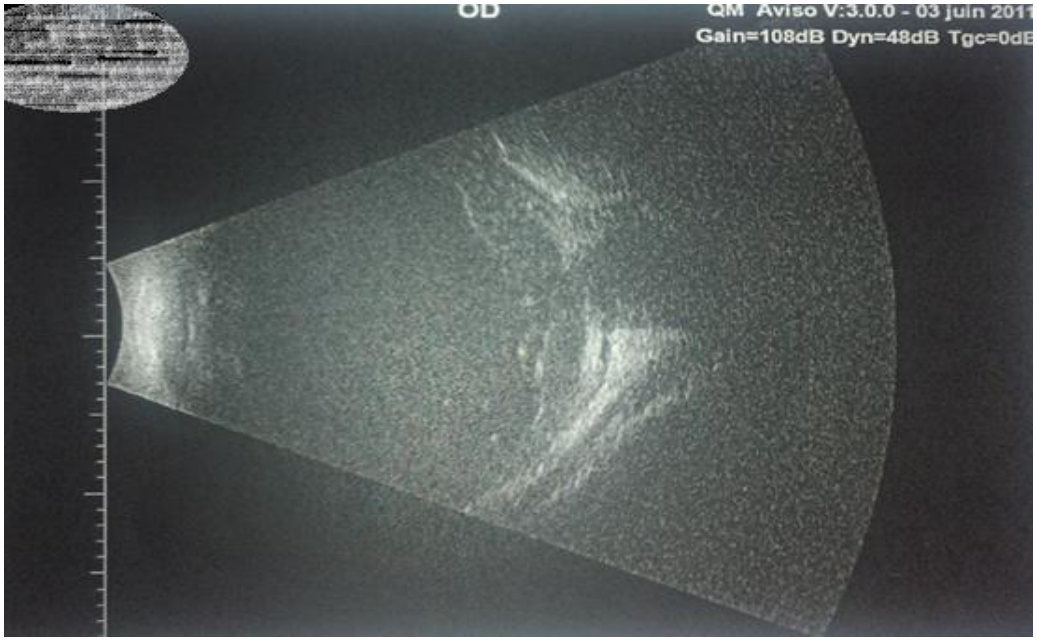


Figure 25 : image d'échographie mode B réalisée en phase aigue de la maladie montrant un DSR avec un épaississement choroïdien. (Image du service)

Le DSR était présent chez pratiquement tous les patients de notre étude, 100% des cas, diagnostiqué à l'aide de l'OCT, et en cas de trouble de milieux, une échographie oculaire mode B a permis de le mettre en évidence (voir figure N° 25).

Une papillite était présente chez 83% patients de notre étude.

L'uvéite antérieure n'est pas constante. Elle est souvent granulomateuse et le tyndall cellulaire et protéique en général d'intensité minime à modérée. Elle est due à l'extension de l'inflammation au segment antérieur est donc absente chez les patients vus précocement. À l'inverse, une uvéite antérieure sévère, granulomateuse, accompagne fréquemment l'atteinte du segment postérieur chez les patients consultant tardivement.

Tous nos patients avaient une panuvéite au moment du diagnostic, avec une uvéite granulomateuse chez 66% patients de notre étude. (figure 14)

Il n'est pas rare d'observer une diminution de la profondeur de la chambre antérieure, due à un œdème du corps ciliaire, et un décollement cilio-choroïdien, aisément détectable par l'ultrasonographie biomicroscopique (UBM) [85]. Une crise aigue de glaucome par fermeture de l'angle peut s'en suivre, constituant une manifestation révélatrice à ne pas méconnaitre de la maladie de VKH [73].

La forme de « Harada » de la maladie est caractérisée par l'association d'un décollement séreux rétinien à une uvéite antérieure modérée. Alors que la forme « Vogt-Koyanagi » associe un décollement séreux rétinien à une uvéite antérieure sévère [86]

Sur le plan extra-oculaire, on peut constater à cette phase des signes neurologiques, et auditifs, l'hypoacousie affecte entre un tiers et trois quarts des patients selon les séries. Les atteintes cochléaires affectent surtout les fréquences hautes, à partir de 4KHz et au-delà. Dans une série rétrospective de 24 patients, huit présentaient une perte auditive d'au moins 25 db sur deux fréquences ou plus.[88]

Les signes cutanés sont rarement observés à ce stade de la maladie.

3-phase chronique de convalescence

La phase de convalescence survient plusieurs semaines après la phase aigue et peut durer des mois et même des années. Elle est caractérisée par une dépigmentation de la choroïde et des téguments [73, 86].

Manifestation oculaire

La dépigmentation choroïdienne est due à la perte des mélanocytes au niveau de la choroïde. Elle est responsable de l'aspect classique de fond d'œil [FO] en

coucher de soleil ou « sunset glow fundus » qui peut être suspecté dés l'examen de la lueur pupillaire [87] (figure °25). Le fond d'œil plus clair, rouge, orangé est du à la décoloration de la choroïde. Une pâleur papillaire est souvent associée. L'aspect coucher de soleil est noté 2 à 3mois après la phase aigue, permet un diagnostic rétrospectif aisé de la maladie de VKH. On retrouve, également une importante perte des chorio-capillaire et de multiples lésions choriorétiniennes atrophiques (voir figure 26), rondes bien limitées, siégeant surtout en moyenne périphérie inférieure [73, 87], ces lésions, longtemps considérées comme des nodules de Dalen-Fuchs (figure 26), correspondent histologiquement à une perte focalisée des cellules de l'épithélium pigmenté [89].

Figure 26 : aspect en coucher de soleil, avec atrophie irienne périphérique (image du service)

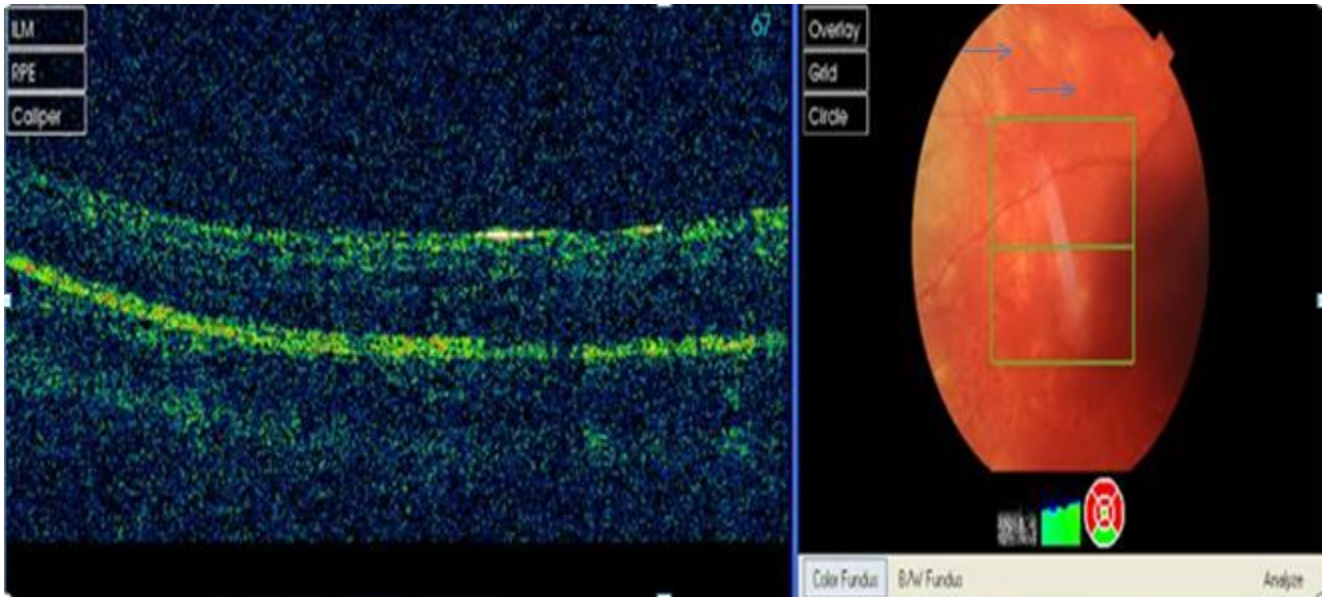


Figure 27 : image OCT montrant une atrophie de l'épithélium pigmentaire, perte de chorio-capillaire avec les nodules de Dalen Fuchs « flèche bleu » (image du service).

Des autres anomalies du fond d'œil peuvent se rencontrer :

- Migrations pigmentaires focales ou linéaires [73,75]. (figure 27)
- Fibrose sous rétinienne [90]. (Figure28)
- Hyperplasie pigmentaire pseudotumorale juxtapapillaire. (figure 28)

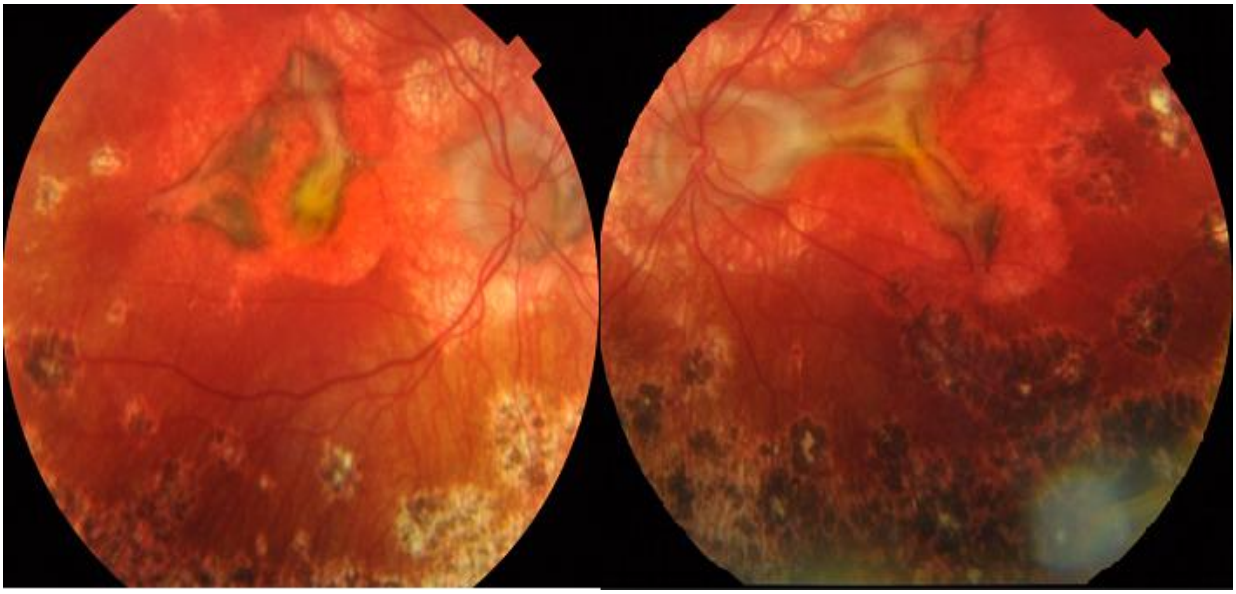


Figure 28 : image de fond d'œil montrant une migration pigmentaire, et une fibrose sous rétinienne. (Image du service)

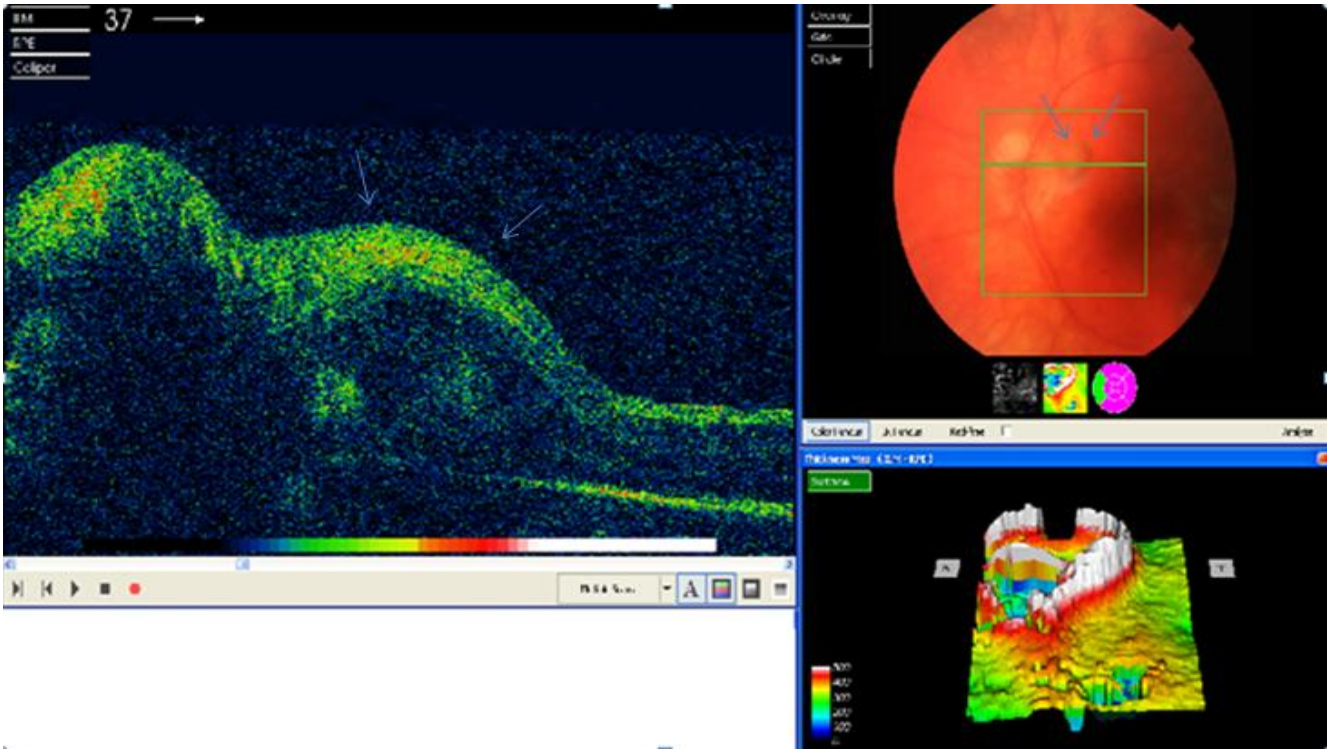


Figure 29 : image d'OCT montrant un épaississement juxta-papillaire « flèche bleu » (image du service).

Le vitiligo périlimbique, dit signe de « Sugiura », premier signe de dépigmentation survenant un mois après la phase aigue [91], est retrouvé plus fréquemment dans la population japonaise [85%] [92] que dans les autres populations [73 ,75]. Une dépigmentation de l'iris peut également être observée [93] (figure 26).

Manifestations cutanées

La poliose, intéressant plus particulièrement les cils et les sourcils, l'alopécie et le vitiligo [94, 95] constituent les seules manifestations extraoculaires au cours de la phase de convalescence, et leur survenue est très caractéristique, bien que non spécifique, de la maladie de VKH [94]. La distribution des lésions de vitiligo est habituellement symétrique particulièrement au niveau du sacrum [73]. (Voir figure 30)

Figure 30: image montrant le vitiligo au niveau de sacrum.(photo du service)

Les signes cutanés étaient présents chez 25% des patients de notre étude.

Les manifestations cutanées seraient plus fréquentes dans la population japonaise [73]. Par ailleurs, une corticothérapie instaurée précocement à la phase aigue pourrait prévenir ou retarder l'apparition de ces signes cutanés [81].

4- phase chronique récurrente

Certains patients ne développent pas de récurrences de l'inflammation [95], alors que chez d'autres patients, l'inflammation intraoculaire devient chronique et récurrente après plusieurs semaines à plusieurs mois d'évolution [96], les récurrences sont généralement favorisées par le retard de mise en route du traitement corticoïde à la phase aigue [73, 96,92] et c'est au cours de phase chronique récurrente que les complications de la maladie de VKH apparaissent [95]. L'inflammation prédomine contrairement à la phase aigue au niveau du segment antérieur, sous forme d'une uvéite antérieure granulomateuse (voir figure 14), avec présence de précipités rétrocornéens en graisse de mouton [97] et de nodules iriens [96] (voir figure 31).

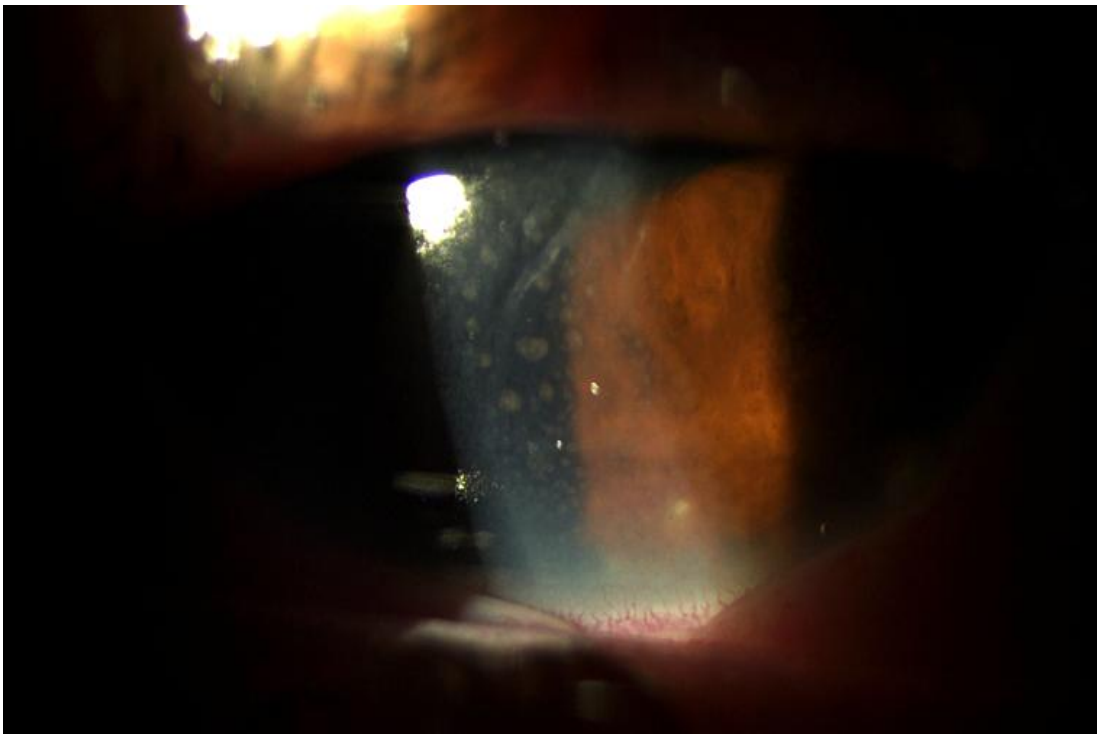


Figure 31: image montrant des précipités rétrocornéens en graisse de mouton en faveur d'uvéite granulomateuse (photo du service).

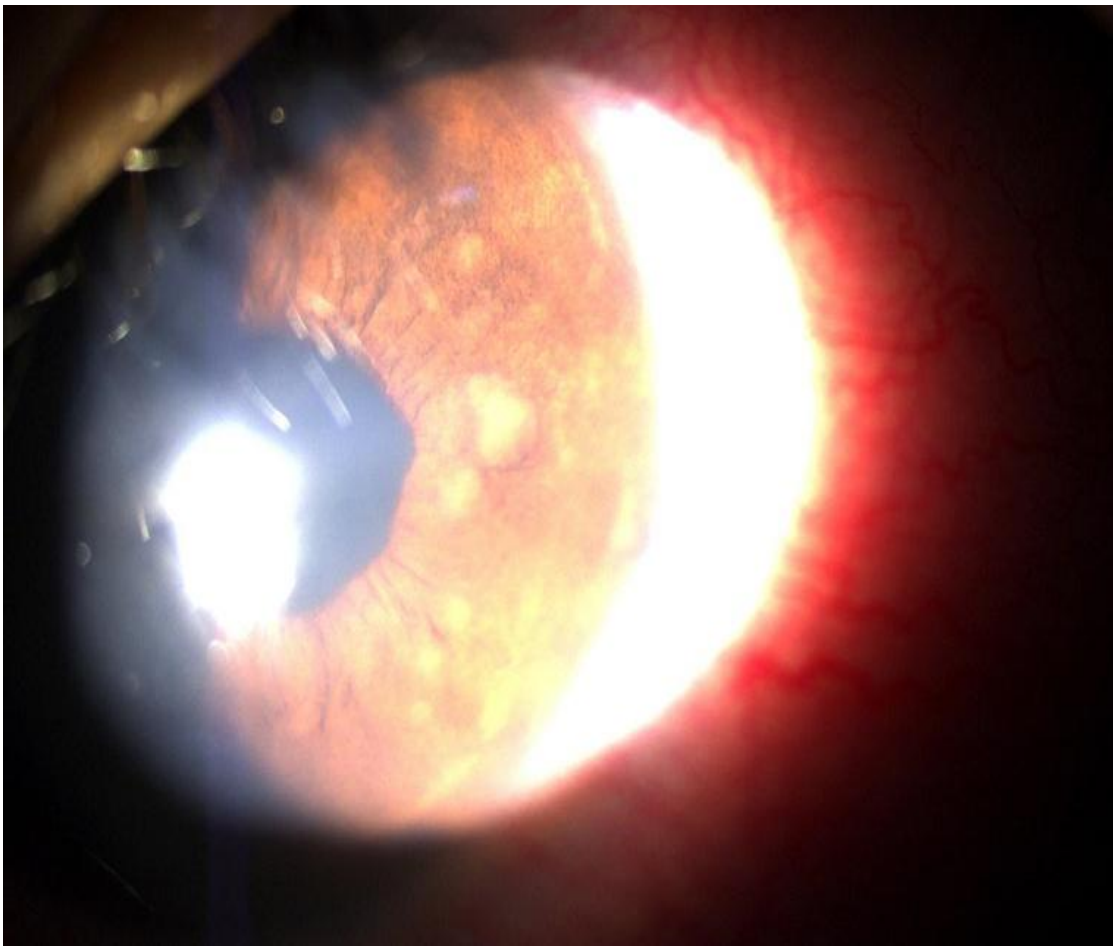


Figure 32 : image montrant des nodules iriennes (image du service)

Des lésions d'atrophie focale de l'épithélium pigmentaire irien avec un aspect de perles pigmentées à la gonioscopie peuvent également apparaitre [96]. Une atrophie irienne bilatérale prédomine au niveau de la racine de l'iris (figure 26), transilluminable, avec parfois hypotonie oculaire sévère peut se rencontrer la rupture de la barrière hématoaqeuse évaluée par le laser flare meter est d'autant plus marquée que les récidives inflammatoires sont fréquents ou prolongées [98].

La récurrence de l'inflammation du segment postérieur, avec hyalite, DSR et œdème papillaire, seraient rares pendant cette phase. Toutefois, il est possible que l'inflammation choroïdienne récidive, notamment au cours des six premiers mois, souvent favorisée par une dégression rapide de la corticothérapie [99,100]. En outre, une récidive de l'atteinte choroïdienne concomitante de l'uvéite antérieure

récurrente peut être infraclinique, révélée seulement par l'angiographie au vert d'indocyanine [101].

IV.Formes cliniques

Les critères élaborés par l'American Uveitis Society permettent de classer La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada sous 3 formes cliniques (voir tableau N° 6) :

- Forme complète qui associe les signes ophtalmologiques, neurologiques et cutanés.
- Forme incomplète qui associe les signes ophtalmologiques, neurologiques ou cutanés.
- Forme probable faite seulement de signes ophtalmologiques, cette forme a été exclue de notre étude.

La forme incomplète est plus fréquente que la forme complète et ca varie de 18,5% à 81%, dans notre étude la forme incomplète était présente chez les 3/4 des patients. (Tableau N° 10)

étude	forme complète de la maladie	forme incomplète de la maladie
kitamura et al. 2005 [59]	11,8%	71%
yang et al. 2007 [60]	66,6%	18,5%
abad et al. 2008 [61]	9%	81%
notre étude	25%	75%

Tableau 10 : la fréquence de forme complète et incomplète de la maladie de VKH dans 4 études.

La fréquence des manifestations neurologiques, notamment la méningite lymphocytaire et/ou syndrome méningé varie dans la littérature de 37% à 90,9%, dans notre étude les manifestations neurologiques représentés essentiellement par les céphalées étaient présentes chez 83% patients, une méningite lymphocytaire était diagnostiquée chez 75 % des patients. Pour l'hypoacousie décrite par les patients lors de la maladie Vogt-Koyanagi-Harada sa fréquence varie de 4,5% à 46%, dans notre étude l'hypoacousie était décrite chez 58% patients ; ce qui rejoint les donnés de la littérature.

La fréquence des manifestations cutanées dans la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, concernant l'alopécie varie de 8% à 39%, dans notre étude la fréquence d'alopécie est de 16,6% ce qui concorde avec les données de la littérature, la poliose varie de 12,5% à 71%, dans notre étude la fréquence était limitée à 16,6%. Le vitiligo varie de 7,7% à 71%, dans notre étude la fréquence était de l'ordre de 25%. (Tableau N° 11)

auteurs	méningite ou syndrome méningé	acouphène	hypoacousie	alopécie	poliose	vitiligo
Bykhovskay et al.	37%	46%	46%	8%	71%	71%
Kitamura et al.	71,6%	27,2%	ND	3%	13%	7,7%
touitou et al.	90,9%	36,4%	31,8%	13,6%	50%	31,8%
yang et al.	52,4%	43,7%	29,3%	39,8%	36,6%	21,5%
abad et al	72,7%	18%	27%	12,5%	12,5%	25%
notre étude	75%	33%	58%	16,6%	16,6%	25%

Tableau 11 : manifestations extra-ophtalmologiques de la maladie de VKH dans 6 études.

V.Etude paraclinique

Le diagnostic de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est essentiellement clinique. Les examens complémentaires contribuent au diagnostic de la maladie dans les formes incomplètes et atypiques.

1. Exploration de l'atteinte oculaire

1.1. Angiographie à la fluorescéine (AF) (Figure32)

Figure 32 : photo d'angiographie numérisée de notre service.

L'angiographie à la fluorescéine est essentiellement contributive au diagnostic de la maladie à la phase aigue et à l'exploration de certaines complications comme les membranes néovasculaires.

L'aspect angiofluorescéinique de la maladie de VKH à la phase aigue est très caractéristique [102]. On note, au temps précoce, un retard circulatoire choroïdien donnant un aspect « pommelé » ou en mosaïque du fond d'œil. Puis de multiples points hyperfluorescents en « tète d'épingle » apparaissent au niveau de l'épithélium pigmentaire. Ces points hyperfluorescents, appelés « pin-point », augmentent en intensité puis en surface avec accumulation du colorant dans l'espace sous rétinien remplissant ainsi les poches du décollement séreux montrant le plus souvent un aspect polylobé au temps tardif. Les lésions blanc-jaunâtres quand elles existent, sont hypofluorescentes au temps précoces s'imprégnant progressivement au cours de la séquence angiographique [102]. L'AF révèle fréquemment une hyperfluorecence papillaire (voir figure 33). On peut également observer une alternance de bandes hyperfluorescentes et hypofluorescentes en rapport avec les plis choroïdiens [102].

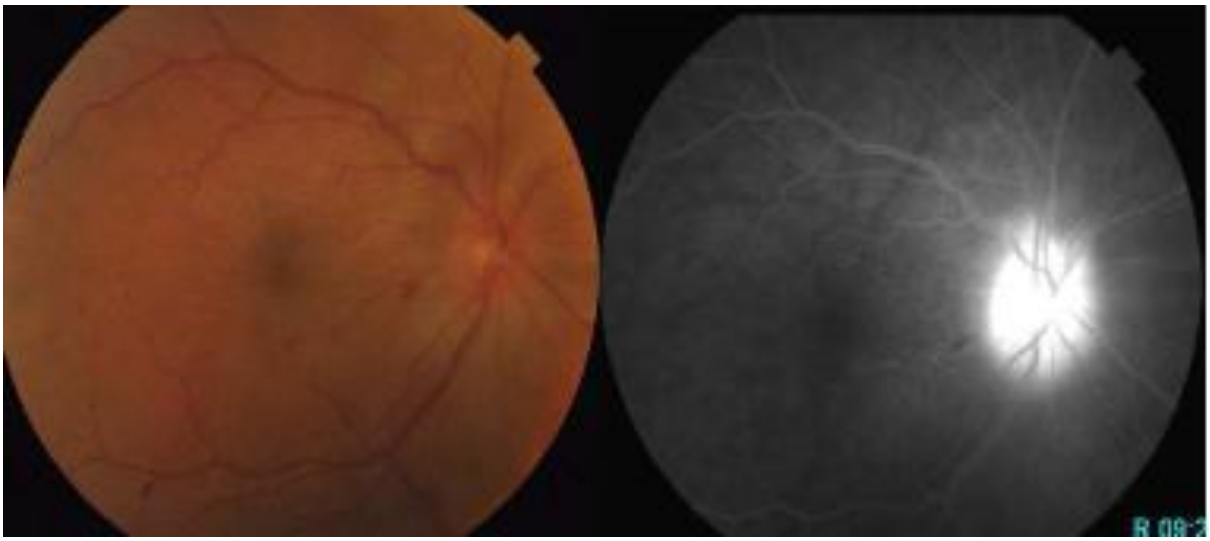


Figure 33 : image d'angiographie montrant une hyperfluorescence papillaire en rapport avec un œdème papillaire au fond d'œil. (Image du service)

Au cours de la phases chronique et chronique récurrente, l'AF montre des anomalies non spécifiques [81].

- Hypofluorescence par effet masque qui peut être suite à des migrations diffuses de pigments rétiniens, témoin des DSR antérieurs [103].

Plus rarement, une Hyperfluorecence périvasculaire traduisant une vascularite rétinienne peut être observée à la phase aigue ou chronique récurrente [102].

L'angiographie à la fluorescéine était réalisée chez tous les patients de notre étude comme moyen diagnostique et également dans l'intérêt de surveiller les patients traités.

1.2. Angiographie au vert d'indocyanine ou « indocyanine green angiographiy » ICG

L'angiographie ICG est d'un grand apport pour le diagnostic de la maladie de VKH à la phase aigue [104], elle est nettement supérieure à l'angiographie à la fluorescéine dans l'évaluation de l'inflammation choroïdienne en objectivant [105, 106, 107, 108, 109]:

- Retard de perfusion de la choriocapillaire aux temps très précoces.
- Diminution de vaisseaux choroïdiens visibles. (voir figure35)
- Fuites à partir de vaisseaux choroïdiens au temps précoce.
- Vaisseaux mal définis au temps intermédiaire.
- Hyperfluorescence choroïdienne diffuse tardive.
- Tâches hypofluorescentes au temps intermédiaires, de tailles relativement petites et homogènes, et de disposition régulière au niveau de tout le fond d'œil, restant hypofluorescentes ou devenant isofluorescentes au temps tardif. (voir figure 34)

D'autres signes peuvent être observés [110] :

- Hyperfluorescence papillaire au temps tardifs. (Figure 33)
- « pin-point » dans la zone de DSR qui peut se remplir.
- Bandes hyperfluorescentes en rapport avec les plis choroïdiens.

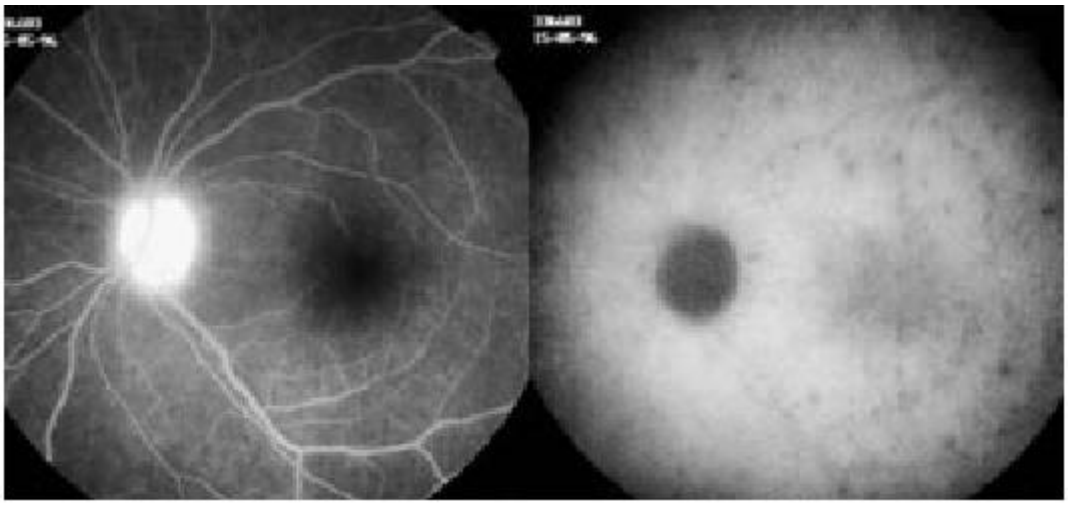


Figure 34:

- À droite on a une image d'ICG montrant une hyperfluorescence papillaire.
- À gauche on a des petites lésions choroïdiennes hypofluorescentes diffuses. [111]

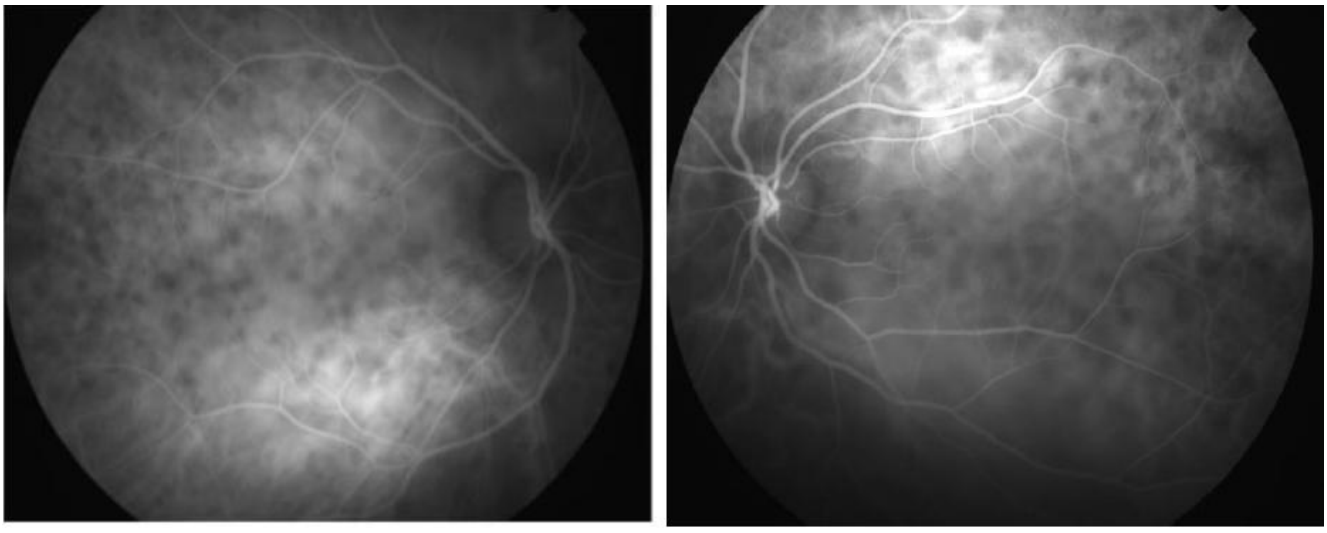


Figure 35: Angiographie au vert d'indocyanine : Temps intermédiaires : apparition de taches hypofluorescentes de disposition régulière [110]

À la phase chronique récurrente, on note des lésions hypofluorescentes correspondant à des lésions atrophiques choriorétiniennes [111] et on retrouve les mêmes signes que ceux décrits pour la phase aigue. Avec une sévérité en général moindre. C'est surtout les tâches hypofluorescentes, correspondant probablement à

des granulomes choroïdiens, qui peuvent persister, alors que l'AF s'est déjà normalisée sous traitement, témoignant de la persistance d'une inflammation choroïdienne infraclinique. Ainsi, l'ICG est l'examen de choix pour la surveillance en guettant les rechutes précoces liées à une dégression trop rapide des corticoïdes [82].

1.3. Echographie oculaire (Figure 36)

Figure 36: Photo de l'échographie mode B de notre service.

L'échographie oculaire en mode B est un examen non invasif, très utile pour le diagnostic de la maladie de VKH à la phase aigue, notamment dans les formes atypiques ou lorsque le FO est inaccessible en présence d'une cataracte, synéchies irido-cristalliniennes ou une hyalite. Elle montre un épaississement choroïdien diffus faiblement ou modérément échogéne, plus marqué au niveau de la région

péripapillaire et s'étendant jusqu'à la région équatoriale sans épaississement scléral évident [113]. Elle peut révéler un ou plusieurs DSR (voir figure37), une saillie papillaire et quelques fines condensations vitréennes sans décollement postérieur du vitré.

La sonde 20MHz permet une analyse et une mesure précise de l'épaississement choroïdien et une meilleure différentiation sclére-choroïde [91].

L'échographie en mode B a été réalisée chez un seul patient dans notre série, vu la présence de forte réaction inflammatoire de la chambre antérieure avec les synéchies irido-cristalliniennes, elle a permis de mettre en évidence le DSR avec un épaississement choroïdien. (Figure 37)

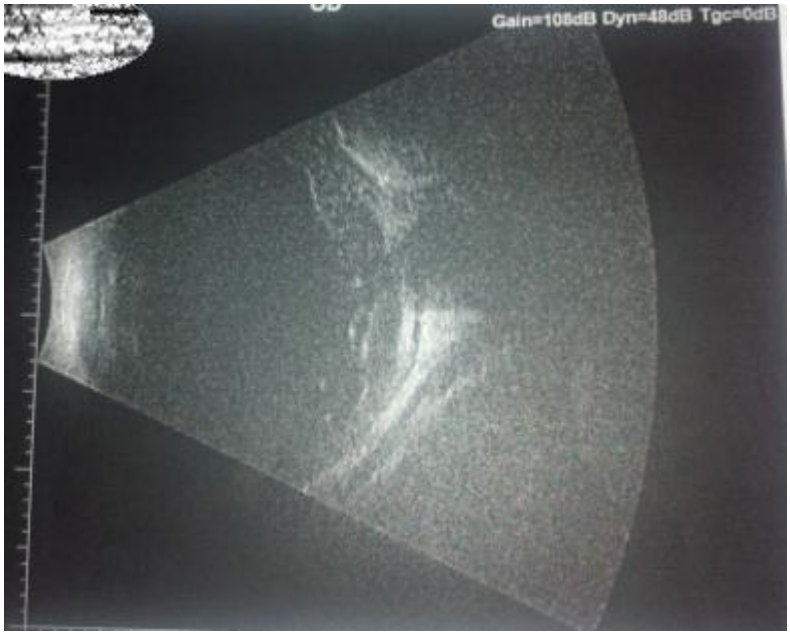


Figure 37: échographie mode B objectivant un DSR dans le cadre du syndrome de VKH avec épaississement choroïdien (image du service).

1.4. Tomographie en cohérence optique (figure 38)

Figure38 : Photo de l'appareil d'OCT de notre service

L'OCT a un intérêt majeur, elle est l'examen de référence pour l'analyse et la surveillance des DSR [114]. Une particularité de la maladie de VKH est la présence de septa sous rétiniens reliant l'épithélium pigmentaire au mur externe du neuroépithélium et divisant l'espace sous rétinien en plusieurs compartiments, donnant un aspect multilobulaire au DSR. Ces septa, qui disparaissent rapidement après corticothérapie, seraient liés à l'accumulation de matériel fibrineux résultant de l'exsudation inflammatoire provenant de la choriocapillaire [114]. On retrouve également les plis de l'épithélium pigmentaire et de la membrane de Bruch ayant un aspect dit multifocal en rapport avec des plis choroïdiens [114]. À la phase

chronique, l'OCT peut montrer une diminution de la dépression centro-fovéolaire[111]. (Figure39)

Des études récentes portant sur l'utilité de l'EDI [Enhanced Depth Imaging]-OCT pour l'analyse de la choroïde, site privilégié de l'inflammation lors de la maladie de VKH, ont été publiées [115]. La choroïde des patients atteints de VKH à la phase aigue ou lors des récurrences est très épaisse. Une diminution très rapide de l'épaisseur choroïdienne est observée dès l'instauration du traitement par corticoïde [116]. De ce fait, l'EDI-OCT se révèle comme un outil intéressant pour le suivi thérapeutique et l'évaluation de la réponse au traitement [117].

L'OCT avait un intérêt majeur dans le diagnostic et la surveillance de DSR dans notre étude, et elle a permis d'objectiver la régression de DSR, après l'instauration de traitement corticoïde. (Figure 39)

Récemment, l'accent a été mise sur l'intérêt de l'OCT du segment antérieur dans l'exploration de la maladie de VKH à la phase aigue compliquée de glaucome aigue par fermeture de l'angle. Ce glaucome est du à un œdème du corps ciliaire, et un décollement cilio-choroïdien, qui va aboutir à une diminution de la profondeur de la chambre antérieure et la fermeture de l'angle irido-cornéen [118].

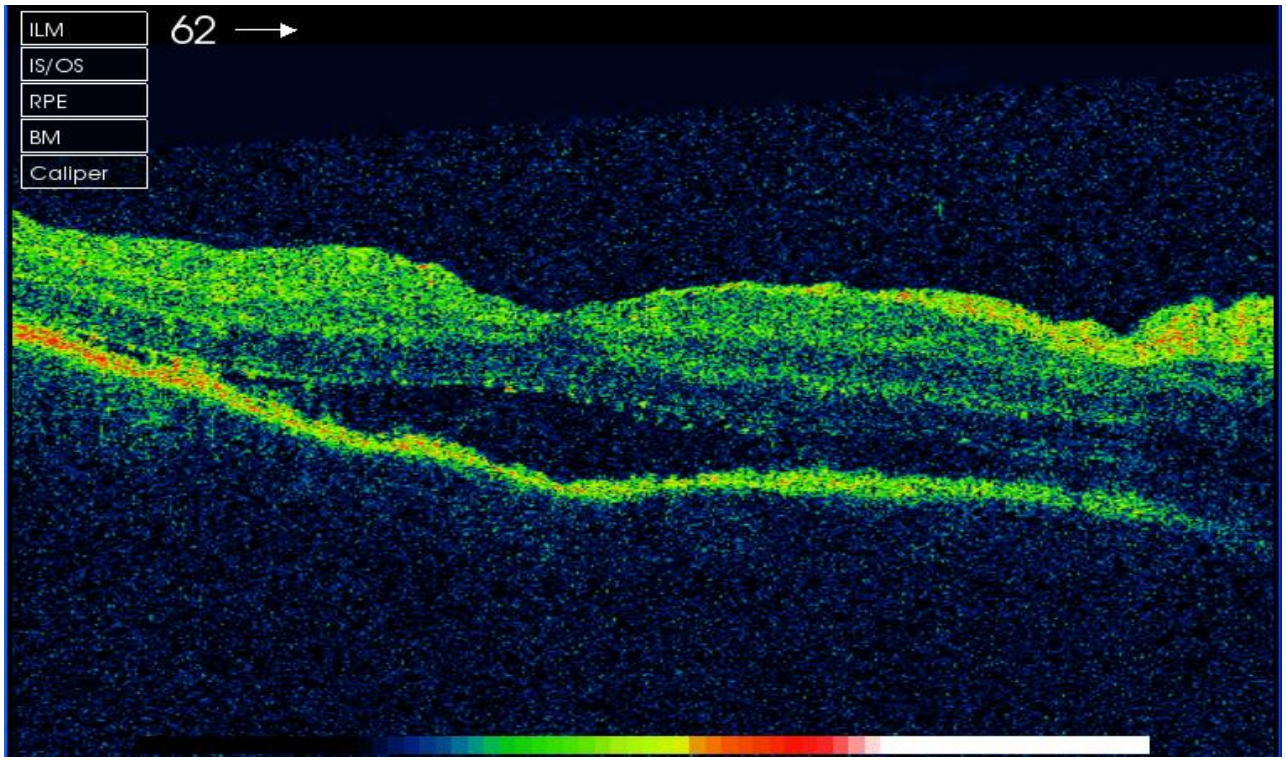


Figure 39 OCT maculaire objectivant un DSR avant traitement

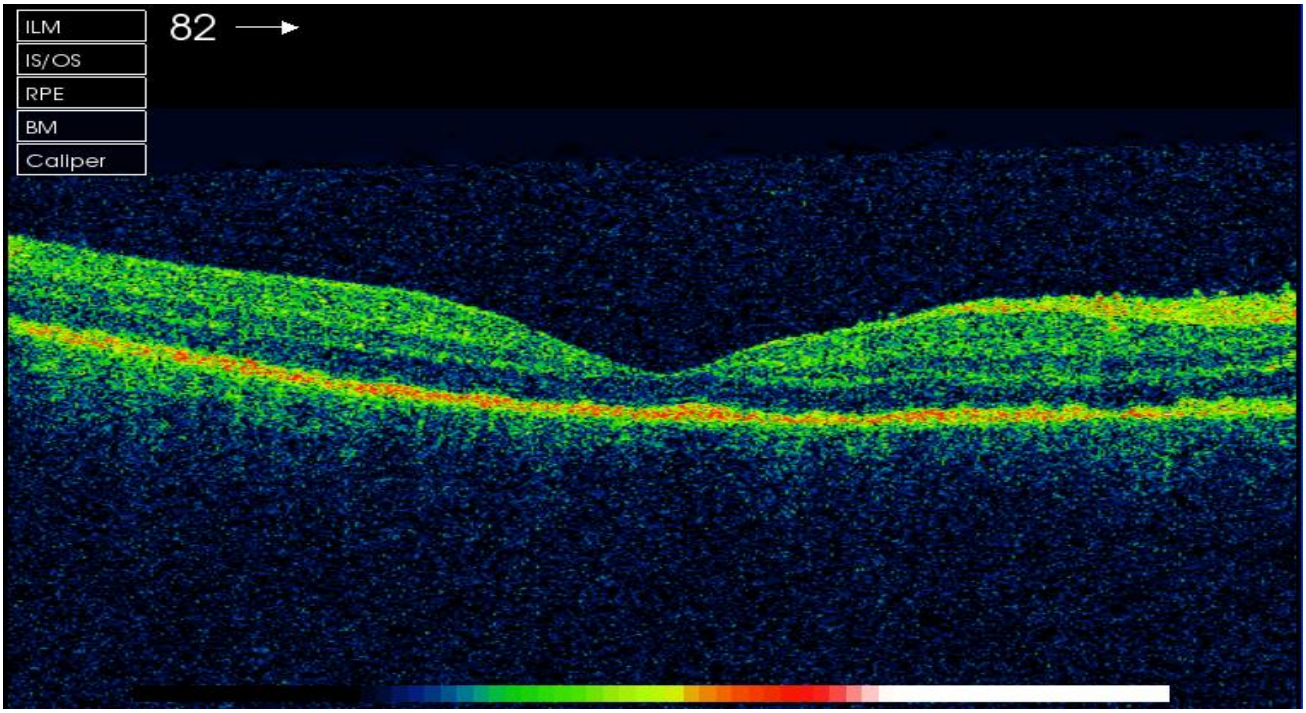


Figure 40 : OCT réalisé chez le même patient après un bolus de corticothérapie montrant la régression du DSR[image de service]

1.5. L'ultrasonographie biomicroscopique [UBM]

L'UBM est pratiquée chez les patients présentant une chambre antérieure étroite, elle montre un épaississement du corps ciliaire et de la pars plana, avec exsudation du liquide dans l'espace supra-ciliaire, responsable de la bascule en avant du corps ciliaire, et de la diminution de la réflexion du stroma ciliaire [119].(voir figure 41)

Figure 41 : image d'UBM montrant le corps ciliaire épaissie basculé en avant.[120]

1.6. Photométrie automatisée du tyndall «laser flare meter »

L'évaluation de l'inflammation antérieure par la photométrie automatisée chez les patients atteints de la maladie de VKH a montré que la rupture de la barrière hémato-aqueuse et l'inflammation sont plus sévère pendant la phase chronique

récurrente que pendant la phase aigue [121]. L'utilité de cet examen reste à confirmer par d'autres études.

1.7. L'électrophysiologie

Électrorétinogramme [ERG]

L'ERG pratiqué à la phase aigue montre des anomalies non spécifiques à savoir une diminution de l'amplitude des ondes a et b [ce qui indique une dysfonction des cellules internes et du complexe photorécepteur-épithélium pigmentaire]. Le retour à l'amplitude normale s'effectue durant la phase chronique de convalescence ou la phase chronique récurrente [122]. (Voir figure 42)

L'ERG multifocal montre une altération de l'amplitude et de latence de l'onde N1 et P1. La normalisation de l'ERG multifocal est retardée par rapport à l'acuité visuelle d'au moins six mois après le début du traitement [122].

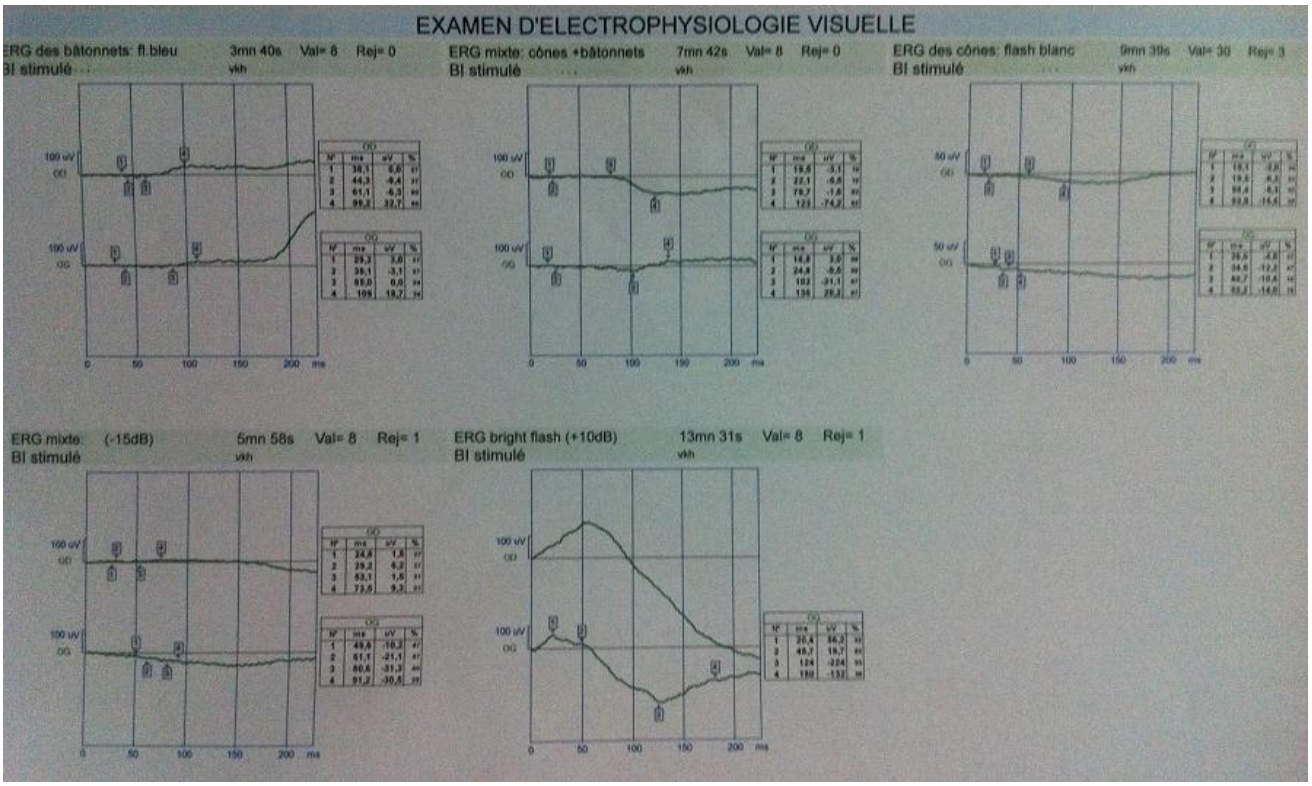


Figure 42 : image d'ERG réalisée dans notre service

L'électrooculogramme [EOG]

L'EOG réalisé montre une diminution du rapport d'Arden lors de la phase prodromique ou la phase aigue de la maladie, indiquant ainsi une dysfonction de l'épithélium pigmentaire. Cet examen est cependant rarement effectué dans la pratique courante car il n'apporte pas d'élément spécifique pour le diagnostic de VKH [123].

Champ visuel et vision de couleur

Des anomalies du champ visuel et de la vision de couleur peuvent être observées chez les patients atteints de VKH. En effet, à la phase aigue les patients présentent une altération majeure de l'acuité visuelle, de la vision de couleur et du champ visuel. Ces anomalies sont réversibles après un traitement bien conduit, le délai d'amélioration de l'acuité visuelle et de la vision de couleur est estimé de 1 à 3 mois et précède en principe celui du champ visuel, les anomalies de ce dernier sont corrélées aux anomalies choroïdiennes des patients très fréquentes et importantes au cours de la maladie de VKH. [124]. (Figure 43)

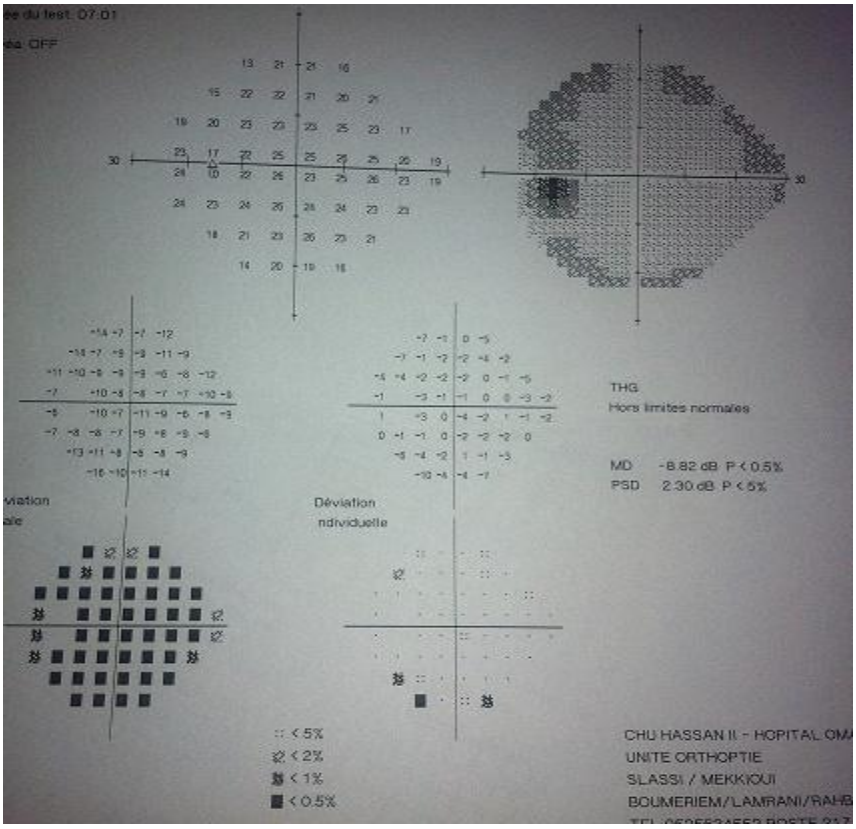


Figure 43: image de champ visuel, objectivant une altération périphérique (image du service)

2. Exploration de l'atteinte extra-occulaire

2.1. Ponction lombaire [PL]

La PL est un examen invasif qui est rarement nécessaire au diagnostic de la maladie de VKH, dont les signes cliniques et angiographiques sont très caractéristiques .Elle peut néanmoins aider au diagnostic des présentations cliniques atypiques de la maladie [124]. L'analyse du liquide céphalo-rachidien [LCR] montre une pléiocytose à prédominance lymphocytaire dans plus de 80% des cas dans les quatres premières semaines qui tend à disparaitre après 8 semaines d'évolution. On retrouve une lymphocytose franche [200 à 300 élément/mm ^{3}] avec une hyperalbuminorachie et une glucorachie normale. Cette méningite lymphocytaire peut être totalement asymptomatique, et découverte fortuitement après analyse du LCR [73, 96]. Une corrélation a été retrouvée entre la fréquence de la pléiocytose,

ainsi que son degré [nombre de cellules] au niveau du LCR, et la sévérité de la dépigmentation choroïdienne à l'examen du FO [125].

La PL permet également le diagnostic différentiel avec d'autres atteintes systémiques et oculaires telle que la syphilis.

La PL était réalisée chez tous les patients de notre étude, et devant toute suspicion de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, elle a contribué au diagnostic de la maladie surtout en l'absence d'autre signe confirmant la maladie, en objectivant une méningite lymphocytaire chez 7 patients.

2.2. Audiogramme

Il montre à la phase aigue une surdité de perception dans les fréquences aigues (basses et moyennes dans les stades débutants) plus ou moins symétrique avec une petite moyenne de 30db. L'atteinte est le plus souvent réversible en 2 à 3mois [127]. Cette dysacousie est le plus souvent non perçue par le patient. De ce fait un audiogramme s'impose devant toute suspicion de la maladie de VKH. [126]

L'audiogramme n'a pas était réalisé systématiquement chez nos patients, il a pu objectiver une surdité de perception chez 33% des patients de notre étude. (figure 44)

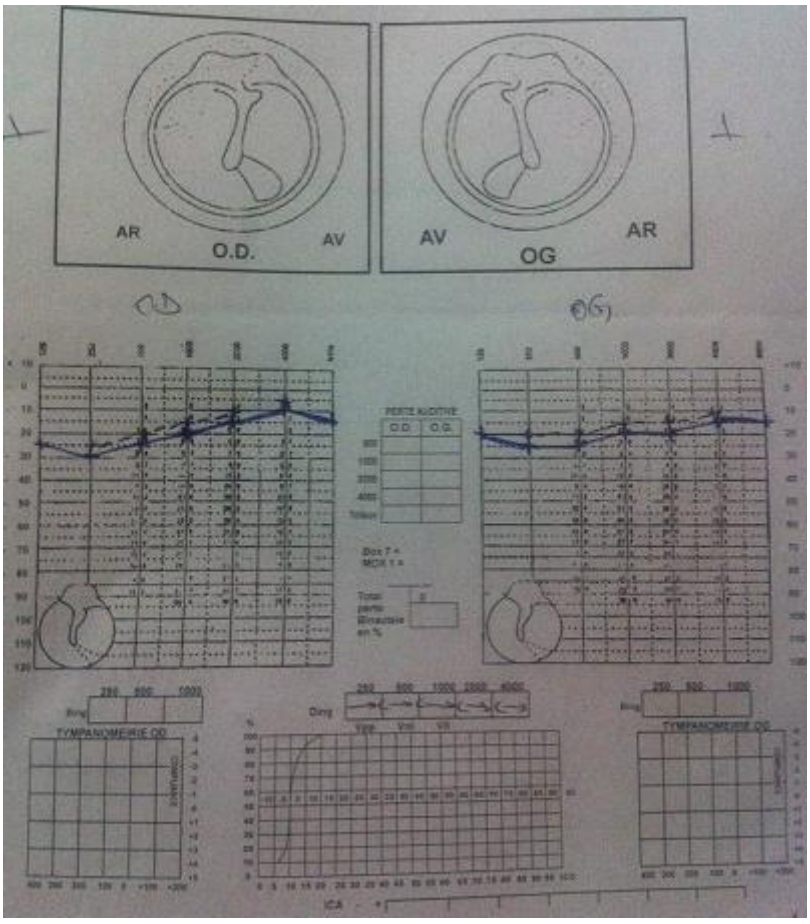


Figure 44 : audiogramme montrant une surdité de perception (photo du service).

On a réalisé le potentiel évoqué auditif, chez un seul patient de notre étude, vu l'impossibilité de réaliser l'audiogramme chez l'enfant, qui a objectivé une surdité de perception. (Figure 45)

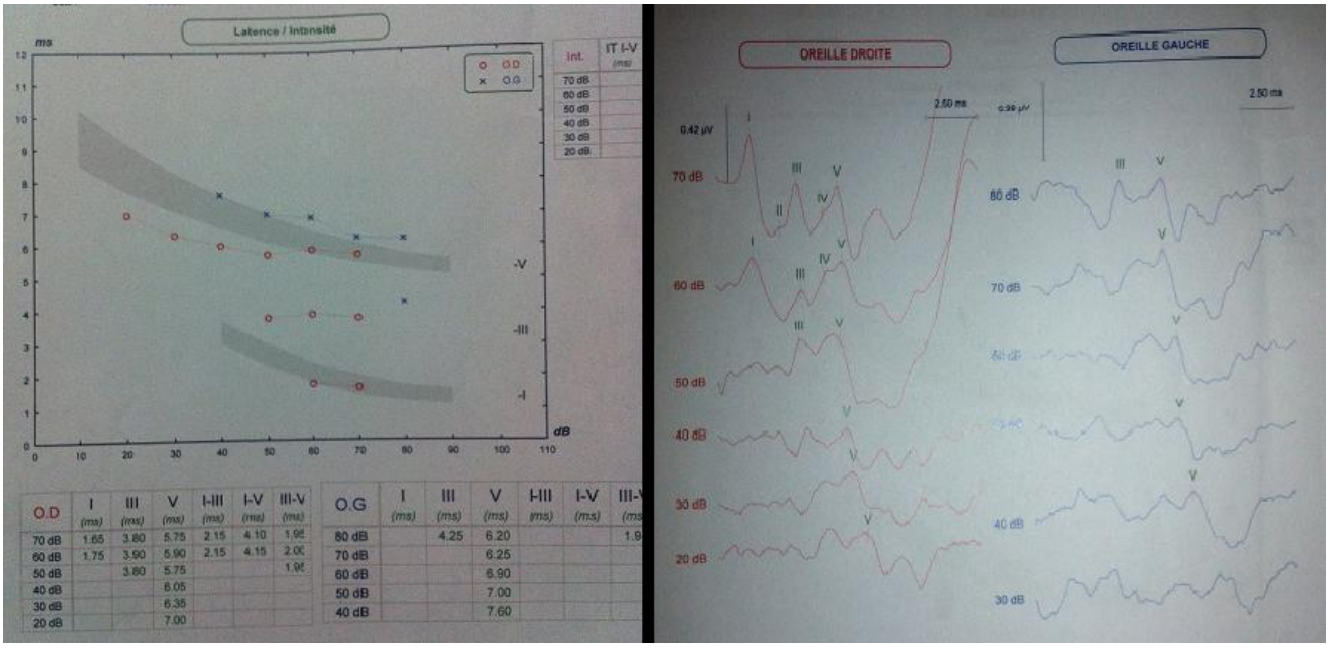


Figure 45 : potentiel évoqué auditif objectivant une surdité de perception du côté gauche (photo du service).

2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est rarement pratiquée. Elle montre un épaississement choroïdien se rehaussant intensément après injection de Gadolinium [95]. Par ailleurs, l'IRM retrouve sa place en présence de manifestations neurologiques déficitaires en montrant des hypersignaux, en particulier au niveau de la région périventriculaire du cervelet [127].

2.4. Électroencéphalographie (EEG)

Des anomalies comme un ralentissement du rythme dominant ont été rapportées chez 66% des patients atteints de VKH. Ces anomalies de l'EEG sont variables dans le temps et ne peuvent être considérées comme facteur diagnostique pour la maladie [74,95].

3. Examens biologiques

Quelques anomalies biologiques ont été rapportées dans la littérature même si aucun marqueur biologique ne semble suffisamment spécifique pour avoir valeur de critère diagnostique dans la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

Des anticorps anti-gangliosides ont été mis en évidence dans une étude chez 12 patients sur 17 [71%] [75,95].

Le dosage des cytokines chez les patients atteints de VKH retrouve une augmentation des taux sériques d'interféron gamma, d'IL-2, d'IL-6, d'IL-7, d'IL-17, d'IL-21 et une diminution de l'IL-27 [128, 129, 130].

Une baisse de la concentration sérique en 1-25-hydroxy-vitamine D a été détectée chez les patients atteints de VKH pendant la phase active de la maladie [131].

Certains typages HLA sont associés à un risque relatif plus élevé de développer la maladie. L'association HLA-DR4 et DR53 est caractérisée par un risque relatif plus élevé de développer la maladie. Dans une population japonaise, le calcul du risque relatif indique que les individus HLA-DRB1*0405 positifs ont 44 fois plus de risque de développer la maladie [132].

VI.Diagnostic différentiel

Le diagnostic de la maladie de VKH est essentiellement clinique, et bien que les critères de la maladie soit de plus en plus précis, il existe d'autre étiologies pouvant se manifester sous forme d'inflammation oculaire associée à des tâches choriorétiniennes. Une présentation clinique atypique ou une réponse partielle au traitement par corticoïdes impose la remise en cause du diagnostic.

L'ophtalmie sympathique représente le premier diagnostic différentiel à évoquer, puisqu'elle se présente également sous forme d'une panuvéite granulomateuse avec un décollement séreux rétinien, et les manifestations systémiques peuvent être présentes, néanmoins, la notion de traumatisme oculaire permet d'écarter ce diagnostic.

La sclérite postérieure est aussi un diagnostic différentiel important de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, compte tenu des similitudes cliniques entre les deux entités. Quoique que c'est une atteinte unilatérale, avec présence de douleurs oculaires intenses, et un aspect hyperéchogène de l'épaississement choroïdien à l'échographie oculaire.

En cas de présence de DSR, on peut également évoquer le diagnostic de l'épithéliopathie en plaque de type III, de choroïdopathie hypertensive et de syndrome d'effusion uvéale.

1.Uvéite non infectieuse

Cliniquement il s'agit le plus souvent d'une panuvéite granulomateuse, avec uvéite antérieure granulomateuse et parsplanite.

Diagnostic différentiel de la maladie de VKH : uvéite non infectieuse

uvéites associées à une maladie de système	
Sarcoïdose	• panuvéite granulomateuse, avec uvéite antérieure granulomateuse, parsplanite, choroïdite avec granulome choroïdien, vascularite au FO. • atteinte systémique :poumon, peau, articulation…. • Dosage d'enzyme de conversion, IDR, biopsie des glandes salivaires, Radio de thorax
Behçet	• panuvéite non granulomateuse. • uvéite antérieur à hypopion, hyalite, rétinite, vascularite occlusive, œdème papillaire et maculaire. • atteinte systémique : peau, muqueuses, système nerveux central, vaisseaux, articulation, tube digestif. • HLA B51
Lupus	• kératoconjonctivite sèche, sclérite, uvéite, névrite optique, rétinite, vascularite occlusive, choroïdopathie lupique. • atteinte systémique : rein, système nerveux central, peau, articulation, vaisseaux • Anticorps antinucléaires, anti-DNA natifs.
tâches blanches au fond d'œil	
Epithéliopathie en plaque [APMPPE] de type III	• parfois précédée d'un épisode pseudo-viral • lésions rétiniennes profondes, multiples, placoïdes, blanc-jaunâtres, localisées au pôle postérieur, DSR. • durée d'évolution limitée.
syndrome des tâches blanches multiples évanescentes [MEWDS]	• femme jeune, atteinte unilatérale, petites taches blanches prédominant au pôle postérieur, granité maculaire, œdème papillaire. • la récidive est rare.
atteinte intraoculaire prédominante	
ophtalmie sympathique	• antécédent de traumatisme oculaire ou de chirurgie. • panuvéite granulomateuse, uvéite antérieure granulomateuse, hyalite, nodules de Dalen-Fuchs, DSR, œdème papillaire, l'atteinte systémique est rare.
choriorétinopathie de Birdshot	• uvéite antérieure est rare, hyalite, vascularite. • œdème maculaire, œdème papillaire, lésions hypopigmentées crémeuses, disposées de manière radiaire et prédominent dans le secteur nasal inférieur. • HLA A29

2.Uvéites infectieuses

Diagnostics différentiels : Uvéites infectieuses

tuberculose	• kératite interstitielle, épisclérite, sclérite. • uvéite antérieure granulomateuse, hyalite, tubercules choroïdiens, vascularite, périphlébite, DSR. • présence d'atteinte systémique notamment pulmonaire. • IDR, dosage du quantiféron, radio de thorax
Syphilis	• kératite interstitielle, sclérite, uvéite antérieure granulomateuse, hyalite, rétinite, choriorétinite, vascularite, lésions placoïdes larges jaunâtres. • atteinte systémique : peau, système nerveux central • Dosage TPHA/VDRL.
Lyme	• conjonctivite, épisclérite, paralysie oculomotrice. • uvéite antérieure granulomateuse, hyalite, rétinite, choriorétinite, vascularite. • atteinte systémique : peau, articulation, système nerveux central. • Sérologie lyme

3. Pseudo-uvéite

Diagnostics différentiels : pseudo-uvéites.

sclérite postérieure	• douleur intense, photophobie, l'atteinte est unilatérale, DSR, épaississement scléral • à l'échographie oculaire : épaississement choroïdien hyperéchogène. • présence d'atteinte systémique : polyarthrite rhumatoïde.
lymphome oculo-cérébral primitif	• sujets plus âgés, uvéite antérieure minime, hyalite. • multiple infiltrats sous rétiniens jaunes, DSR. • atteinte systémique : atteinte de système nerveux central. • Vitrectomie avec examen anatomopathologique, dosage de l'IL-10, IRM cérébrale et orbitaire.
autres pathologies tumorales : leucémie, hyperplasie lymphoïde bénigne, mélanome malin diffus de la choroïde, proliférations uvéales mélanocytaires associées à un carcinome métastatique.	

4. Pathologies associées à un décollement séreux rétinien

Diagnostics différentiels : pathologies associées à un décollement séreux rétinien

choroïdopathie hypertensive	• HTA mal équilibrée. • œdème papillaire, anomalies intra-rétiniennes : hémorragies rétiniennes, nodules cotonneux , DSR. • taches d'Elsching.
choriorétinite séreuse centrale [CRSC] dans sa forme atypique	• contexte d'hémodialyse chronique, traitement par corticothérapie, transplantation d'organe, grossesse. • atteinte bilatérale. • DSR multiples.
syndrome d'effusion uvéale	• nanophtalmie, après chirurgie . • décollement rétinien sans déchirure associé à un décollement cilio-choroïdien, altérations pigmentaires rétiniennes sous forme de tâche en peau de léopard. • absence d'uvéite.

VII.Traitement

1. Principes thérapeutiques

Le traitement de la maladie de VKH repose sur l'instauration précoce et massif d'une corticothérapie par voie systémique, dés qu'on est face à des signes cliniques de l'inflammation oculaire, avec baisse progressive de la corticothérapie sur une période de 6 mois [73, 95, 134]. Mais des cas de corticorésistance et corticodépendance sont décrites d'où le recours aux traitements immunosuppresseurs et /ou immunomodulateurs.

En cas d'uvéite antérieure, on a recours à un corticostéroïde local. En fonction de la sévérité de l'atteinte, et la résistance, des injections sous conjonctivales de corticostéroïde s'avèrent nécessaire. Un cycloplégique et mydriatique est nécessaire afin de prévenir la formation des synéchies irido-cristalliniennes. En cas d'hypertonie oculaire, un traitement hypotonisant est proposé.

2. Corticostéroïdes

La corticothérapie est le traitement essentiel du syndrome de VKH. Elle doit être précoce et massive, suivie d'une décroissance lente sur plusieurs mois, à fin de raccourcir la durée de la maladie, empêcher la progression vers la phase chronique de convalescence, et réduire l'incidence des manifestations extraoculaires [73, 95, 134].

Une décroissance lente d'au moins 6 mois est recommandée, vu le risque important de récidive après les 3 à 6 mois d'évolution de la maladie après une dégression rapide de la corticothérapie [136, 137].

On utilise habituellement la prednisone (ou prednisolone) par voie orale à la dose de 1 à 2mg/kg/jour ou des bolus intraveineux [IV] de méthylprednisolone à la

dose de 15mg/kg/jour, pendant 3 jours de suite, relayée par la corticothérapie orale [78]. La corticothérapie par bolus répétitif à un mois d'intervalle est indiquée dans les formes sévères de VKH [133]. Quoique l'utilisation du bolus reste un sujet à controverse dans la littérature. Il y'a des études qui ont montré que l'efficacité de la corticothérapie par voie orale, reste équivalente à celle par voie systémique ou en bolus de corticothérapie [138]. En effet, dans l'étude de Nazari H et all. [134] ayant évalué la hauteur du décollement séreux rétinien, et l'épaisseur de la rétine au niveau de la fovéa après un traitement corticoïde par voie oral chez 6 patients (soit 12 yeux) suivi pour maladie de VKH à la phase aigue, a montré que le DSR se résolve en 36+/- 24 jours, avec bonne amélioration de l'acuité visuelle qui est corrélée à la hauteur du DSR.

La dose initial de corticothérapie est maintenue pendant 2 à 4 semaines, avec une dégression très progressive, et une durée total de traitement d'au moins 6 mois [74, 95].

La corticothérapie topique est également proposée : il existe des présentations sous forme de collyres d'acétate de prédnisolone à 1%, des collyres d'acétate de dexaméthasone à 0,1%, et des collyres de fluorométholone [135, 136]. On utilise habituellement l'acétate de dexaméthasone à 0,1% en bolus local pendant 48h suivie d'une dégression progressive. Devant une forte réaction inflammatoire on peut avoir recours aux injections sous conjonctivale, on utilise habituellement 1mg/0.5cc de dexaméthasone, ou 20 mg / 1 cc de triamcinolone en sous conjonctival ou en sous ténonien. [135]

L'administration prolongée de corticostéroïdes systémiques est le traitement de choix pour la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) quoique la corticothérapie

orale est associée à des complications systémiques, d'où l'intérêt des nouvelles approches thérapeutiques qui reposent sur :

- Les injections intravitréennes de triamcinolone (IVTA), l'étude indienne

de Mayor R Moreker et all. [139] a évalué la durée du traitement corticoïde et immunosuppresseur chez deux groupes de patients, dans le premier groupe tous les patients ont reçu deux injections intravitréennes de triamcinolone de 4 mg/0.1 ml à 3 mois d'intervalle, associées à la corticothérapie systémique, et au traitement immunosuppresseur, dans le 2émes groupes tous les patients ont reçu que le traitement corticoïde systémique associé au immunosuppresseur. La durée totale du traitement chez le premier groupe n'a pas dépassé 4 mois, alors que la durée moyenne de traitement corticoïde chez le 2émes groupe était de 14,9 mois. En effet, la demi vie longue de triamcinolone, et la longue clairance du vitré permettent de réduire la durée de corticoïde orale.

- Les implants intravitréens de dexaméthasone, ont été également utilisés

avec succès pour la première fois chez un enfant présentant une panuvéite bilatérale réfractaire aux corticoïdes par voie générale dans le cadre du VKH. [148]

Dans notre étude tous nos patients avaient bénéficié d'une corticothérapie en bolus à la dose de 10 à 15mg/kg/jr, pendant 3 jours avec un relais par voie orale de 1 à 2mg/kg/jr, suivi d'une dégression lente en fonction de la sévérité de l'atteinte, associée à une corticothérapie topique.

La surveillance des patients sous traitement repose sur la clinique, aidée par des examens complémentaires, notamment l'angiographie l'ICG et l'OCT [82].

3. Agents immunosuppresseurs

Le traitement par immunosuppresseur cytotoxique ou cytostatique est envisagé à la phase aigue pour réduire les complications et le passage à la phase chronique, et en cas de contre indication, de résistance ou de mauvaise tolérance aux corticoïdes ou corticodépendance.

Les agents cytotoxiques habituellement utilisés sont le cyclophosphamide par voie intraveineuse ou orale à la dose de 1 à2 mg/kg/jour, le chloranbucil à la dose de 0,1mg/kg/jour et l'azathioprine à la dose de 1 à 2,5mg/kg/jr. De nombreux auteurs utilisent aussi la ciclosporine A à la dose de 5mg/kg/jour avec une concentration sérique visée de 0,1 à 0,4 microgramme/ml. Outre ses effets secondaires, des cas de récidives immédiates à l'arrêt de la ciclosporine ont été décrits. [33]

Les immunosuppresseurs ont été utilisés seuls ou en association avec la corticothérapie.

Quelques patients peuvent nécessiter le recours à plusieurs agents immunosuppresseurs administrés le plus souvent de manière consécutive.

Dans la plupart des cas, il s'agit de petites séries ne permettant pas de déduire une attitude thérapeutique. Une étude de Kim et Yu, a étudié rétrospectivement 34 patients atteins de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada dont 16 ont été traités par azathioprine . Un effet d'épargne cortisonique à été rapporté. Un control de l'inflammation oculaire a été observé chez 75% des patients à un mois [141]. Il semblerait toutefois que l'effet d'épargne cortisonique induit par l'azathioprine est inférieur à celui induit par la ciclosporine selon la série de Cuchacovich et collaborateurs [142]. Certains équipes ont proposé d'utiliser le

méthotrexate à faible dose [6mg/semaine] afin d'être efficace avec le moins d'effets secondaires possibles.

Dans l'unique étude prospective publiée récemment, il semblerait que l'association mycophénoalte mofétil et corticoïdes à la phase aigue de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada diminuerait le nombre de récurrences inflammatoires, le développement de complications et améliorerait le pronostic visuel final [144].

Cinq patients de notre série ont été adressés pour traitement immunosuppresseur, après bolus de corticothérapie, vue, la gravité de la poussée et la non amélioration sous bolus de corticothérapie.

4. Biothérapies

Il s'agit de molécules récentes à base d'anticorps monoclonaux (anti TNF alpha, anti récepteur de l'IL-6, anti CD20), protéines de fusion (CTLA4Ig ou abatacept), récepteurs solubles (anakinra, etanercept). Ces traitements peuvent permettre à l'organisme de mieux contrôler l'inflammation chronique

Les effets secondaires de la corticothérapie surtout sur la croissance, et les risques oncogènes liés à l'utilisation des immunosuppresseurs au long cours, rendent nécessaire le recours à des molécules à visée d'épargne cortisonique, dans ce sens les biothérapies représentent une nouvelle approche thérapeutique tout particulièrement intéressant les enfants. Mais l'absence d'études permettant d'étudier leurs effets à moyen et à long terme, leur cout élevé et/ou leur voie d'administration rendent leur usage limité. [110]

5. Anti- tumor necrosis factor alpha [anti-TNFalpha] : infliximab, adalimumab et etanercept

Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF alpha, l'adalimumab et l'etanercept sont administrés en injection sous cutanée, l'infliximab est administré en injection continue, les principaux effets secondaires, résident dans l'augmentation du risque infectieux notamment la réactivation d'une tuberculose latente « vu qu'on est un pays d'endémie », et l'apparition d'une insuffisance cardiaque en rapport avec leur effet cardiotoxique. Des études récentes analysent leur efficacité dans le cadre de la maladie de VKH existent, mais ils sont rares, et ils analysent surtout leur utilisation au cours des uvéites liées à la maladie de Behçet [145], ils semblent que l'infliximab est plus efficace que l'etanercept dans le traitement des uvéites [145, 146].

L'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la maladie de VKH a été observée chez quelques patients ayant présenté une forme récurrente de la maladie et résistante aux traitements par immunosuppresseurs [147,149].

6. Rituximab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti CD20, prescrit lors du traitement des lymphomes B et d'autres atteintes systémiques comme la polyarthrite rhumatoïde.

Les principaux risques infectieux résident dans la réaction allergique, d'immunodépression, et la cytopénie induite par l'introduction de cette molécule. Son utilisation dans les uvéites n'a fait l'objet que de quelques observations en particulier dans les uvéites réfractaires rencontrées au cours des la maladie de Behçet et d'arthrite juvénile idiopathique. Le premier cas d'un patient atteint d'une forme sévère et récurrente de la maladie de VKH ayant répondu de façon favorable

au traitement par la Rituximab a été décrit par l'équipe espagnole de Dolz-Marco [151].

7. Interféron alpha 2a

Il s'agit d'une cytokine produite dans l'organisme suite à une infection virale ou une atteinte tumorale.

La littérature a rapporté plusieurs cas de maladie de Vogt-Koyanagi-Haradi survenus au cours de traitement par interféron pour une hépatite C chronique, ce qui implique le rôle de traitement par l'interféron plus l'infection par l'hépatite virale C dans la survenue de la maladie [151, 153, 154, 155].

Les effets immunomodulateurs de l'interféron, combinés à ses effets antiviraux et à ses propriétés anti-angiogéniques semblent contribuer à son efficacité dans le traitement de forme d'uvéite sévère et réfractaire essentiellement dans la maladie de Behçet et particulièrement la maladie de VKH[151] .L'interféron alpha 2a apparait donc comme alternative thérapeutique aux immunosuppresseurs dans les formes de corticodépendance ou de corticorésistance ou en cas de contre indication aux immunosuppresseurs.

8. Le traitement des membranes néovasculaires sous rétiniennes

Différentes études ont été réalisées durant cette dernière décennie pour définir l'approche thérapeutique des membranes néovasculaires post -uvéitiques y compris dans le syndrome de VKH [156]. Trois principales thérapies sont disponibles actuellement :

- La photothérapie dynamique (PDT)
- Les injections intravitréennes du Bevacizumab (IVB)

- Les injections intravitréennes du ranibizumab (IVR)

Les premières études axées sur la PDT, ont objectivé un taux de réussite estimé à 78%, cette photothérapie dynamique était utilisée en association avec une corticothérapie locale et/ ou systémique voire un traitement immunosuppresseur dans certains cas [159, 160]. Par la suite, avec l'avènement des injections intravitréennes du Bevacizumab et du Ranibizumab, il y a eu plusieurs études qui ont comparé l'efficacité des injections intravitréennes du Bevacizumab à la photothérapie dynamique d'une part, et l'efficacité des injections intravitréennes du Bevacizumab aux injections intravitréennes du Ranibizumab d'autre part. Dans l'étude de Battaglia-Parodi et all [156, 161], on a constaté une meilleure récupération visuelle chez les patients traités avec IVB (taux de succès à 87%) qu'avec PDT. Cependant, en raison des préoccupations de la l'utilisation hors AMM du Bevacizumab, le Ranibizumab est beaucoup plus utilisé actuellement, assurant un taux de succès final se situant autour de 90% [162], qui n'est pas très différent de celui du Bevacizumab.

Ainsi se dégage une approche thérapeutique des membranes néovasculaires sous rétiniennes post-uvétiques qui repose sur :

- le contrôle de l'état inflammatoire oculaire par la corticothérapie associé à un traitement immunosuppresseur si besoin.
- l'utilisation de la photothérapie dynamique pour les lésions extrafovéales.
- l'utilisation des IVR pour les membranes fovéales, ou juxtafovéales, ou en thérapie de deuxième ligne après PDT.

L'intérêt du traitement par injection intravitréenne du Bevacizumab a été rapporté également dans la prise en charge du décollement séreux rétiniens maculaire, persistant après une corticothérapie systémique bien conduite [157].

9. Autres

L'implantation cochléaire est indiquée en cas de surdité profonde [164, 165].

VIII.Pronostic et complications

1.Pronostic

L'utilisation d'une corticothérapie précoce, massive et prolongée et/ou les immunosuppresseurs a nettement amélioré le pronostic visuel, réduisant ainsi le risque de récurrence et de complication visuel [166, 167].

Le pronostic fonctionnel est étroitement lié à la phase clinique au moment de laquelle le patient est pris en charge [62]. Les patients vu et traité à la phase aigue (dans les délais inferieurs ou égaux à une semaine) ont un meilleurs pronostic visuel : acuité visuelle finale supérieure à 5/10, par rapport au patients vus et traités à la phase chronique ou chronique récurrente (au-delà de 1mois d'évolution) [166]. Prés de 70% des patients traité précocement à la phase aigue ont une acuité visuelle finale à 10/10 contre un tiers seulement des patients traités tardivement, alors qu'il présente déjà des signes cutanés [168].

Dans notre série, uniquement 38% des yeux avait une AV finale supérieure ou égale à 5/10, et cela peut être en rapport essentiellement avec le retard diagnostic de nos patients, l'acuité visuelle initiale qui était inferieure à 1/10 chez plus que la moitié des cas (54% yeux), l'état inflammatoire sévère du segment antérieur chez la plupart de nos patients au moment de consultation (92% des cas).

Différents critères pronostiques semblent se dégager de différentes études [169] :

- un âge < 18 ans au moment de la première poussée inflammatoire.
- L'inflammation sévère du segment antérieur à l'admission : PRC en graisse de mouton, fort tyndall CA, les nodules iriens.
- Le retard diagnostique.
- une acuité visuelle initiale inférieure à 1/1O.
- la présence de manifestations extraoculaires.
- une décroissance rapide de la corticothérapie.
- un nombre élevé d'épisodes de récurrence inflammatoire et la survenue de complications [141, 142].

2. Complications

2.1. Cataracte (voir figure N° 46)

La cataracte sous capsulaire postérieure résulte à la fois de l'inflammation intraoculaire et de l'utilisation des corticoïdes. L'incidence de la cataracte dans les principales séries de patients varie entre 30 et 42% [171]. Quelques facteurs semblent influencer la survenue de cataracte : un âge élevé au moment du diagnostic de la maladie, l'utilisation de la corticothérapie sur une période prolongée supérieure à 6 mois et la survenue d'épisodes d'uvéite antérieure lors de la phase de récurrence [74, 95, 6].

La chirurgie de cataracte avec implantation est envisageable après une accalmie d'au moins 3mois, une corticothérapie préventive de courte durée est prévue une semaine avant la chirurgie. La corticothérapie locale sera également majorée en période per et postopératoire immédiate.

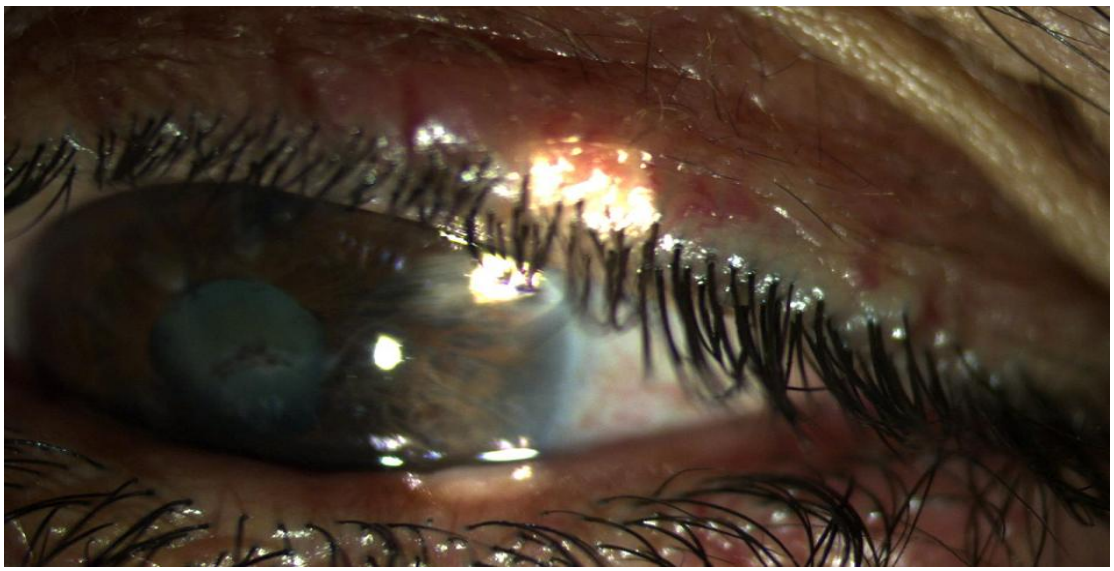


Figure 46 : image montrant une cataracte post-uvéitique (image du service)

2.2. Glaucome secondaire

Les corticoïdes, quelle que soit leur voie d'administration, peuvent engendrer une hypertension oculaire pour des terrains prédisposés. Les mécanismes de l'hypertonie oculaire chez un patient uvéitique sont : la trabéculite et le dépôt de cellules inflammatoires accompagnées de fibrine sur le trabéculum, cela est aggravé par les synéchies iridocornéennes périphériques. Les synéchies irido-cristalliniennes peuvent également être une cause, en entrainant un blocage pupillaire.

L'incidence du glaucome dans la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada varie entre 20 et 45% selon les séries [168]. Ce dernier est souvent de mauvais pronostic.

2.3. Membrane néovasculaire sous rétinienne (voir figure 47)

Parmi les complications lors de l'évolution de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est le développement d'une membrane néovasculaire sous rétinienne qui est une complication rare, dont l'incidence varie entre 9% et 15% [172].

La survenue de cette atteinte reste un facteur de très mauvais pronostic du faite de sa localisation maculaire centrale [76, 95, 172]. Les facteurs de risque de développement d'une membrane néovasculaire sous rétinienne sont l'importance de l'inflammation du segment antérieur, la présence d'altérations pigmentaires rétinienne, la phase chronique récurrente [76, 173, 174].

Ces membranes néovasculaires évoluent vers la gliose et la fibrose sous rétinienne.

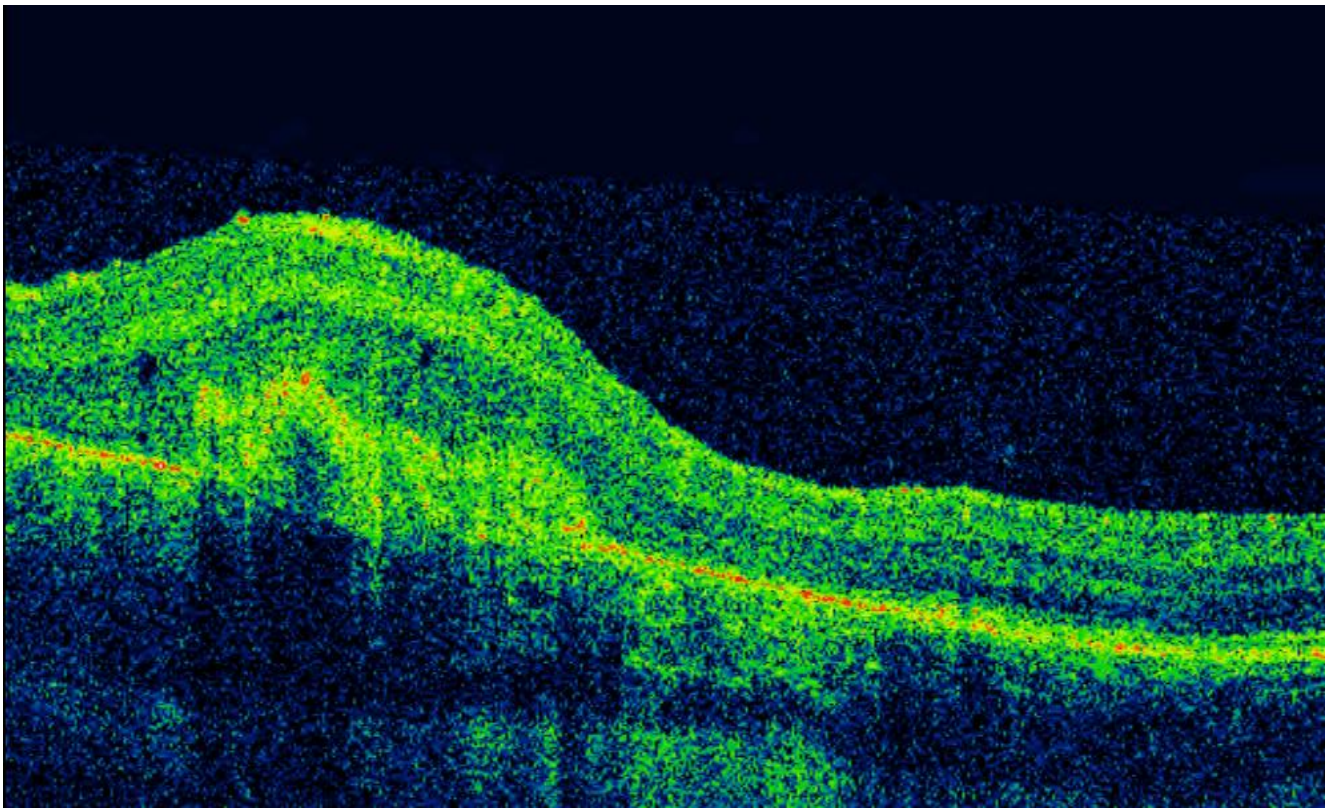


Figure 47 : image d'OCT faisant suspecter un néovaisseau choroïdien.

2.4. Autres complications

Au cours de l'évolution de la maladie d'autres complications doivent être recherchées :

- La fibrose sous rétinienne, l'incidence de cette complication est de l'ordre de 6 à 8% [168].

- L’atrophie optique.
- L’œdème maculaire.
- L’atrophie maculaire.
- Les Anomalies pigmentaires du fond d’œil.

CONCLUSION

Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada est une affection sévère, dont l'évolution est émaillée de complications graves, mettant en jeu le pronostic visuel malgré le traitement agressif.

Le phénotype HLA de classe II, la découverte d'auto-anticorps et la réponse au traitement immunosuppresseur, plaident en faveur de son origine auto-immune.

L'existence de formes frustes sous-estime la fréquence de la maladie.

Il faut savoir y penser devant toute uvéite bilatérale qu'elle soit ou non associée à des signes neuroméningés ou cutanés.

Il s'agit d'une urgence thérapeutique nécessitant l'instauration d'un traitement précoce et agressif.

Résumé

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est une atteinte rare, caractérisée par l'association de plusieurs symptômes : oculaires, méningés, auditifs et cutanés.

Les mécanismes physiopathologiques responsables de cette inflammation multi-systémique sont encore incomplètement élucidés, l'hypothèse d'un facteur déclenchant commun est très probable vu la grande variété des organes touchés et le type des lésions observées, une atteinte auto-immune des mélanocytes présents dans le tissu uvéal constitue le mécanisme présumé de la maladie.

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'ophtalmologie de CHU Hassan II de Fès, étalée sur une période de Janvier 2008 au mois de Juin 2014; nous avons inclus dans notre étude les patients qui présentent un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada complet et incomplet selon les critères de l'American uvéitis sociaty, nous avons exclus de notre étude les patients qui présentent un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada probable.

Nous avons colligé 12 patients, dont 9 patients avaient une forme incomplète de la maladie, et 3 avaient une forme complète, l'âge moyen de nos patients était de 26 ans avec des extrêmes de 5ans à 44ans. 58% des cas était des femmes (7 cas) et 42% des hommes (5 cas).

L'acuité visuelle initiale était inférieure à 5/10 chez 92% des yeux (22 yeux), avec une uvéite totale bilatérale chez tous les malades, un DSR était présent chez 100% des cas, une papillite chez 83% des patients (10 cas) ; pour les manifestations extra-ophtalmologiques, les manifestations neurologiques étaient présentes dans 83% de cas (10 patients), les manifestations auditives étaient présentes dans 58% de cas (7 patients),et les manifestations dermatologiques étaient présentes dans 25% de cas (3 patients).

Les explorations complémentaires notamment l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT ont un rôle essentiel dans la surveillance de la maladie après traitement.

Le traitement s'est basé essentiellement sur une corticothérapie prolongée prescrite chez tous nos patients, le recours au traitement immunosuppresseur a eu lieu chez cinq patients (41%); l'acuité visuelle finale était inférieure à 5/10 chez 59% des yeux (14yeux), ceci peut être expliqué par le retard diagnostic de nos patients, l'acuité visuelle initiale qui était inferieure à 1/10 chez plus que la moitié des cas (54% yeux), l'état inflammatoire sévère du segment antérieur chez la plupart de nos patients au moment de consultation.

De nouvelles approches thérapeutiques sont proposées, mais l'absence d'études permettant d'étudier leurs effets à moyen et à long terme, rendent leur usage limité.

الملخص

مرض فوجت-كوياناجي-هارادا مرض نادر، يتميز بمجموعة من الأعراض تعني مجموعة من الأجهزة : العين, الجهاز العصبي, الجهاز السمعي, و الجلد.

الآليات المرضية المسؤولة عن هذا الالتهاب لا تزال غير مفهومة تماما ، و تبقا فرضية وجود عامل مشترك جد محتملة, نظرا لتعدد الأجهزة المتضررة ونوع الإصابات الملاحظة، و تعتبر المناعة الذاتية الموجهة ضد الخلايا الصباغية الموجودة في الأنسجة العنبوية الالية الرئيسية للمرض.

لقد قمنا بدراسة استعادية في مصحة طب العيون التابعة للمركز الإستشفائي الحسن الثاني بفاس على مدى فترة المتراوحة من يناير 2008 إلى يونيو 2014. تم إدماج المرضى اللذين يمثلون المرض الكامل و غير الكامل وفقا لمعايير" التعاضدية الأميركية للإلتهاب" و تم استبعاد المرضى الذين يمثلون الشكل المحتمل للمرض. قد تم استقبال 12 مريضا ,9 مرضى مثلوا الشكل الغير المكتمل من المرض، و 3 الشكل المكتمل، ويبلغ متوسط عمر المرضى 26 سنة، تتراوح من 5 سنوات إلى 44 سنة. ٪ 58 من المرضى كانوا من النساء (7 حالات) و ٪ 42 من الرجال (5 حالات). حدة البصر الأولية كانت أقل من 10/ 5 عند ٪ 92 من العيون (22 عين)، مع إجمالي التهاب القزحية الثنائي عند جميع المرضى ، وكان انفصال المصلية الشبكية متواجدا في ٪ 100 من الحالات ,و كان إلتهاب رأس عصبة البصر متواجدا عند ٪ 83 من المرضى (10 حالات). المظاهر الغير البصرية كانت متواجدة في ٪ 83 من الحالات (10 مريضا)، وكانت المظاهر السمعية متواجدة في ٪ 58 من الحالات (7 مرضى)، وكانت الأعراض الجلدية موجودة في ٪25 من الحالات (3 مرضى).

الفحوصات التكميلية كتصوير الأوعية بالفلوريسئين و التصوير المقطعي للتماسك البصري كان لها دور رئيسي في رصد المرض و مراقبته بعد العلاج .

يمثل العلاج المطول بالكورتيكوستيرويد, العلاج المعتمد عند جميع المرضى في دراستنا ، و اعتمد العلاج المناعي عند خمسة مرضى (٪ 41 من الحالات). حدة البصر النهائية كانت أقل من 5/10 عند ٪ 59 من العيون (14 عين)، وهذا يمكن تفسيره بتأخر تشخيس الحالة المرضية, حدة البصر المتدنية عند التشخيص و الالتهاب الحاد في الجزء الأمامي من الجهاز البصري عند معظم مرضانا.

هناك مجموعة من المناهج العلاجية الجديدة مقترحة, و لكن استعمالها يبقى محدودا نظرا لقلة الدراسات لتحديد آثارها الجانبية على المدى المتوسط والبعيد.

Abstract

Vogt-Koyanagi-Harada is a rare desease, characterized by a combination of many symptoms: ocular, meningeal, auditory and dermatologic.

The pathophysiological mechanisms responsible for this multi-systemic inflammation are still incompletely elucidated, the hypothesis of a common triggering factor is very probable, considering the variety of affected organs and the type of lesions observed, an autoimmune mechanism related to melanocytes present in uveal tissue is the presumed cause of the disease.

This is a retrospective study in the department Ophthalmology of CHU Hassan II Fez, over a period from January 2008 to June 2014, wich included patients complete and incomplete Vogt-Koyanagi-Harada according to the criteria of the "American Uveitis sociaty".

We excluded from our study patients with likely form of Vogt-Koyanagi-Harada disease.

Over 12 patients, we identified 9 patients with an incomplete form of the disease, and 3 with a complete form, the average age of our patients was 26 years, ranging from 5 years to 44 years old. 58% of patients were women (7 cases) and 42% of men (5 cases).

The initial visual acuity was less than 5/10 in 92% of eyes (22 eyes), with total bilateral uveitis in all patients, a DSR was present in 100% of cases, papillitis in 83% of patients (10 case).

The extra-ocular manifestations of the VKH, neurological symptoms were present in 83% of cases (10 patients), auditory signs were present in 58% of cases (7 patients), and however 3 patients had dermatological manifestations (25% of cases).

fluorescein angiography and OCT had a major role in monitoring the disease after treatment.

The treatment is based primarily on prolonged steroid therapy prescribed in all patients, the use of immunosuppressive drugs were used in five patients (41%); Final visual acuity was less than 5/10 in 59% of eyes (14yeux), this can be explained by the fact that: most of our patients consult several months after the beginning of the first symptoms, initial visual acuity was lower at 1/10 more than half of (54% eyes), severe inflammatory condition of the anterior segment in most of our patients at the time of consultation.

New therapeutic approaches are proposed, but the very limited number of studies to study that deal with them in short and long term, making their use limited.

Bibliographie

1. A.P. Brézin maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. EMC .Elsevier Masson.2013.
2. Pattison EM. Uveo-meningoencephalitic syndrome (Vogt-Koyanagi-Harada). Arch Neurol 1965;12:197-205.
3. Herbort CP, Mochizuki M. Vogt-Koyanagi-Harada disease: inquiry into the genesis of a disease name in the historical context of Switzerlandand Japan. Int Ophthalmol. 2007;27:67-79.
4. Vogt A. Friihzeitiges Ergrauen der Zilien und Bemer-kungen. ibm densogenannten platlzichen Eintritt dieser Verfinderung. Klin MonatsblAugenheilkd. 1996;4:228-42.
5. Herbort CP, Mochizuki M. Vogt-Koyanagi-Harada disease: inquiry into the genesis of a disease name in the historical context of Switzerland and Japan. Int Ophthalmol. 2007 Apr-Jun;27:67-79.
6. Antoine Brézin. Les uvéites. Elsevier Masson30 janv. 2012 ; 30: 395-400.
7. Y.POULIQUEN. précis d'ophtalmologie. Masson 1984.
8. H .SARAUX, C .LEMASSON, H.OFFRET, G.RENARD. Anatomie et histologie de l'œil. 1982.
9. A Ducasse. Anatomie et physiologie de l'iris. Encycl Med Chir ,Elsevier Paris, Ophtalmol. 2002.
10. spécialiste association. anatomie de l'œil. brussels retina, [en ligne]. Disponible à l'adresse : http://www.brusselsretina.be/fr/pathologies-anatomy-of-the-eye.php.
11. Yves Clermont, Michael Lalli, Zsuzsanna Bencsath-Makkai. Atlas d'histologie en microscopie optique. 2013.
12. C rouleau, Cour d'histologie des organes des sens. 2ème cycle – PCEM2 – MB4. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. 2008.
13. Serge Nataf. Histologie d'œil. cours de PCEM2 université de Lyon.

14. Rose Thibaut, Grégoire Vincke, Eric Depiereux, Martine Raes, Atlas d'Histologie humaine.

15. F.Behar-Cohen, L.Kowalczuk, N.Keller et al. Anatomie de la rétine. Encycl Med Chir . Elsevier Paris. Ophtalmol.2009.

16. Dorra Sellami, anatomie et physiologie de l'œil. Cours de DCEM3. Université de Sfax, Faculté de Médecine de Sfax. 2008.

17. F. Mouriaux, S. Saule , L. Desjardins , F. Mascarelli . Les mélanocytes choroïdiens normaux et malins de la cellule à la clinique. Journal Français d'Ophtalmologie. 2005;7:781-793.

18. H.SARAUX, BERTRAND BIAIS. Physiologie oculaire. Masson. 1983.

19. J P ROMANET, C NOEL. Humeur aqueuse et pression intraoculaire. Encycl Med. Chir Elsevier Paris.1998.

20. M. PATTE, I. SILLAIRE, E. PAUCHARD, L.M. COULANGEON, B. KANTELIP, F. BACIN . Barrières hémato-oculaires, Physiologie. Encycl Med Chir. Elsevier Paris. Ophtalmol. 2006.

21. Read RW, Holland G, Rao NA et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. Am J Ophthalmol. 2001;5:647-52.

22. Minoda H, Sakai J, Sugiura M, Imai S, Osato T, Usui M. High inducibility of Epstein-Barr virus replication in B lymphocytes in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1999;103:289-96.

23. Ng et al. Influence of molecular genetics in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection. 2014;4:20-1.

24. Minoda H, Sakai J, Sugiura M, Imai S, Osato T, Usui M. High inducibility of Epstein-Barr virus replication in B lymphocytes in Vogt-Koyanagi-Haradadisease. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1999;103:289-96.

25. Sugita S, Takase H, Kawaguchi T, Taguchi C, Mochizuki M. Cross-reaction between tyrosinase peptides and cytomegalovirus antigen by T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int Ophthalmol. 2007;27:87-95.

26. Bassili SS, Peyman GA, Gebhardt BM, Daun M, Ganiban GJ, Rifai A. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in the vitreous from a patient with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Retina. 1996;6:160-1.

27. Rao NA. Pathology of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int Ophthalmol. 2007;27:81-5.

28. Inomata H, Sakamoto T. Immunohistochemical studies of Vogt-Koyanagi-Harada disease with sunset sky fundus. Curr Eye Res.1990;9:35-40.

29. Okada T, Sakamoto T, Ishibashi T, Inomata H. Vitiligo in Vogt-Koyanagi-Harada disease: immunohistological analysis of inflammatory site. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1996;234:359-63.

30. Sakamoto T, Murata T, Inomata H. Class II major histocompatibility complex on melanocytes of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Arch Ophthalmol. 1991;109:1270-4.

31. Yamaki K, Gocho K, Hayakawa K, Kondo I, Sakuragi S. Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt-Koyanagi-Harada disease. J Immunol. 2000;165:7323-9.

32. Damico FM, Cunha-Neto E, Goldberg AC et al. T-cell recognition and cytokine profile induced by melanocyte epitopes in patients with HLA-DRB1*0405-positive and -negative Vogt-Koyanagi- Harada uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:2465-71.

33. F.Blanc, M.Fleury, V. Talmant, et all. Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Revu Neurol. 2005;161:1079-1090.

34. Damico FM, Bezerra FT, Silva GC, Gasparin F, Yamamoto JH. New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease. Arq Bras Oftalmol. 2009;72:413-20.

35. Gocho K, Kondo I, Yamaki K. Identification of autoreactive T cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42:2004-9.

36. Miyazawa I, Abe T, Narikawa K et al. Chemokine profile in the cerebrospinal fluid and serum of Vogt-Koyanagi- Harada disease. J Neuroimmunol. 2005;158:240-4.

37. Chen L, Yang P, Zhou H et al. Diminished frequency and function of CD4+CD25 high regulatory T cells associated with active uveitis in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:3475-82.

38. Chi W, Yang P, Li B et al. IL-23 promotes CD4+ T cells to produce IL-17 in Vogt-Koyanagi-Harada disease. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:1218-24.

39. DE SMET MD, Bitar G, Mainig S, Nussenblatt RB. 52001. Human S-antigen determinant recognition in uveitis. Ivest Ophtalmol Vis Sci .2001;42:3233-3238.

40. Nicolas C, Ghedira I,Stimer R, Teufel B,Hecquet C. Identification of visual arrestin (S-ANTIGEN) in retinal pigmented epithelial cells. Curr Eye Res. 2000;21: 677-683.

41. Wacker WB, Donoso LA et al. Experimental allergic uveitis. Isolation, characterisation, and localization of a soluble uveitipathogenic antigen from bovin retina. J Immunol. 1977;119:149-1958.

42. Fujino et al. Immunopathology of experimental autimmune uveoretinits in primates. Autoimmunity 1992;13:303-309

43. Wildner et Deidrichs-Mohring. Autoimmune uveitis induced by molecular mimicy of peptides from rotavirus, bovine casein and retinal S-antigen. Eur J Immunol 2003;33:2577-2587.

44. Hayasaka Y, Hayasaka S. Almost simultaneous onset of VKH syndrome in co-workers, freinds, and neighbors. Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol. 2004;242:611-613.

45. Rutzen AR, Ortega-Larrocea G, Schwab IR, Rao NA. Simultaneous onset of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in monozygotic twins. Am J Ophthalmol. 1995;119:239-40.

46. Abad S, Monnet D, Caillat-Zucman S et al. Characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada disease in a French cohort: ethnicity, systemic manifestations, and HLA genotype data. Ocul Immunol Inflamm. 2008;16:3-8.

47. Weisz JM, Holland GN, Roer LN, Park MS, Yuge AJ, Moorthy RS, Forster DJ, Rao NA, Terasaki PI. Association between Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and HLA-DR1 and -DR4 in Hispanic patients living in southern California. Ophthalmology. 1995;102:1012-1015

48. Levinson RD, See RF, Rajalingam R et al. HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in mestizo patients with Vogt-Koyanagi-Harada's disease in Southern California. Hum Immunol. 2004;65:1477-82.

49. Kim MH, Seong MC, Kwak NH et al. Association of HLA with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Koreans. Am J Ophthalmol. 2000;129:173-7.

50. Islam SM, Numaga J, Fujino Y, Hirata R, Matsuki K, Maeda H, Masuda K. HLA class II genes in Vogt-Koyanagi-Harada diseas. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996;35:3890-3896.

51. Goldberg AC, Yamamoto JH, Chiarella JM et al. HLA-DRB1∗0405 is the predominant allele in Brazilian patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Hum Immunol. 1998;59:183-88.

52. Iqniebi A, Gaafar A, Sheereen A et al. HLA-DRB1 among patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in Saudi Arabia. Mol Vis. 2000;15:1876-80.

53. Levinson RD, Du Z, Luo L et al. KIR and HLA gene combinations in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Hum Immunol. 2008;69:349-53.

54. Yang P, Chen L, Zhou H et al. Resistance of lymphocytes to Fas-mediated apoptosis in Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Ocul Immunol Inflamm. 2002;10:47-52.

55. Rao NA. Pathology of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int Ophthalmol. 2007;27:81-5.

56. Perry HD, Font RL. Clinical and histopathologic observations in severe Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol. 1977;83:242-54.

57. Friedman AH, Deutsch-Sokol RH. Sugiura's sign. Perilimbal vitiligo in the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Ophthalmology. 1981;88:1159-65.

58. Bykhovskaya I, Thorne JE, Kempen JH, et al. VHK disease: clinical outcomes. Am J Ophthalmol. 2005;140:674-8.

59. Kitamura M. Takami K. Namba K. Kitamei H et al. Comprative study of two sets of criteria for the diagnosis of VKH's disease. Am J Ophthalmol. 2005;139:1080-5.

60. Yang P, Ren Y, Li B, Fang W, Meng Q et al. Clinical characteristics of VKH syndrome in Chinese patients. Ophthalmology. 2007;114: 606-14.

61. Abad S, Monnet D, Caillat-Zucman S, Mrejen S, et al. Characteristics of VKH disease in French cohort: ethnicity, systemic manifestations, and HLA genotype data. Ocul immunol Iflamm. 2008;16:3-2.

62. Chee SP, Jap A, Bascal K. Pronostic factors of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. Am J Ophthalmol. 2009;147:154-61

63. Inomata H, Sakamoto T. Immunohistochemical studies of Vogt-Koyanagi-Harada disease with sunset sky fundus. Curr Eye Res. 1990;9:35-40.

64. Ohno S, Char DH, Kimura SJ, O'Connor GR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol. 1977 May;83:735-40.

65. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center Medicine [Baltimore]. 2001 Jul;80:263-70.

66. McCannel CA , Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TC. Causes of uveitis in the general prectice of ophtalmology. UCLA community-base Uveitis Study Group. Am J Ophtalmol. 1996;121:35-46.

67. Rodriguez A,Calonge M, Pedroza-Seres M,Akova Ya, Messmer EM, d'Amico DJ , et AL.Reffrral patternes of uveitis in a tertiary eye care center. Arch Ophtalmol. 1996;114:593-9.

68. le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, J Fr. Ophtalmol. 2002;25:635-640 .

69. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, de Carvalho JF, Yamamoto JH. Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease, Autoimmun Rev. 2014 Apr-May;13:550-5.

70. Snyder DA, Tessler HH. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol. 1980 Jul;90:69-75.

71. Sugiura S. Vogt-Koyanagi-Harada disease. Jpn J Ophthalmol. 1978;22:9-35.

72. Read RW, holland GN, Rao NA et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. Am J Ophthalmol. 2001;131:647-52.

73. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Surv Ophthalmol. 1995 Jan-Feb;39:265-92.

74. Martin TD, Rathinam SR, Cunningham ET . Prevalence, clinical characteristics, and causes of vision loss in children with Vogt-Koyanagi-Harada disease in South India. Retina. 2010 Jul-Aug;30:1113-21.

75. Greco A, Fusconi M, Gallo A, Turchetta R, Marinelli C, Macri GF, De Virgilio A, de Vincentiis M,Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, Autoimmun Rev. 2013 Sep;12:1033-8.

76. Naeini AE, Daneshmand D, Khorvash F, Chitsaz A, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome presenting with encephalopathy, Ann Indian Acad Neurol. 2014 Jan;17:128-9.

77. Khairallah M, Zaouaki S, MESSAOUD R ET al. SPECTRUM OF Vogt-Koyanagi-Harada disease in Tunisia, North Africa. Int ophtalmol. 2007;114:606-14.

78. Tugal-Tutkun I, Ozyazgan Y, Akova YA et al . spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in turkey. Int phtalmo. 2007;27:117-23.

79. Murty SI, Moreker MR, Sangwan VS et al. the Spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in South india. Int Ophtalmol. 2007;27:131-6.

80. Wu W, Wen F, Huang S, Luo G, Wu D. Choroidal folds in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Am J Ophthalmol. 2007 May;143:900-901.

81. Rajendram R, Evans M, Khurana RN et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting as optic neuritis. Int ophtalmol. 2007;27:217-20.

82. Touitou V, Escande C, Bodaghi B et al. Diagnostic and thérapie management in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. J Fr Ophtalmol. 2005;28:9-16.

83. Rao NA, Sukavatcharin S, Tsai JH. Vogt-Koyanagi-Harada disease diagnostic criteria. Int Ophthalmol. 2007 Apr-Jun;27:195-9.

84. Kawano Y, Tawara A, Nishioka Y et al. Ultrasound biomicroscopique analysis of transit shallow anterior chambre in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J ophtalmol. 1996;121:720-3.

85. Hayasaka S, Okabe H, Takahashi J. Systemic corticosteroid treatment in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1982;218:9-13.

86. Lee EK, Lee SY, Yu HG . A clinical grading system based on ultra-wide field retinal imaging for sunset glow fundus in Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Jul 15.

87. Nazari H, Hariri A, Hu Z, Ouyang Y, Sadda S, Rao NA. Choroidal atrophy and loss of choriocapillaris in convalescent stage of Vogt-Koyanagi-Harada disease: in vivo documentation. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2014 Mar;22:4-9.

88. Ondrey FG, Moldestad E, et all. Sensorineural hearing loss in VKH syndrome. Laryngoscope. 2006;116:1873-6.

89. khairallah M, Rao Na, Ben Yahia S et al. pseudotumoral retinal pigment epithelium proliferation in a patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Arch. Ophtalmol. 2006;124:1366-7.

90. Friedman AH, Deutsch-Sokol RH. Sugiura's sign. Perilimbal vitiligo in the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Ophthalmology. 1981 Nov;88:1159-65.

91. Zhang XY, Wang XM, HU TS. Prolifing human leukocyte antigens in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophtalmol. 1992;113:567-72.

92. Attia S, Zaouali S, Bettaieb A et al. periphecal iris depigmentation and ocular hypotony: result of the natural course of non treated Vogt-Koyanagi-Harada disease. int ophtalmol. 2007;27:221-2.

93. Bahram Bodaghi, Phuc Lehoang. Uvéite, atlass d'ophtalmologie Elsevier. 2009;23:202-210.

94. M.Guenoun, C.Parc, R.Dhote, A.brezin. le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, J Fr. Ophtalmol. 2004;27:1013-1016.

95. Damico FM,Kiss S, young LH. Vogt-Koyanagi-Harada disease. Semin ophtalmol 2005;20:183-90.

96. Sakata VM ,et al. diagnostics and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Autoimmun Rev.2014.

97. Taylor S, lightman S. recurrent anterieur uveitis in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Arch ophtalmol. 2004;122:922-3.

98. Fang W, Zhou H, Yang P, Huang X, Wang L, Kijlstra A. Longitudinal quantification of aqueous flare and cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 2008 Feb;92:182-5.

99. sachdev N, Gupta V, Gupta A et al .Posterior segment recurrences in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int ophtalmol. 2008 oct;28:339-45.

100. Yang P,Ren Y, li B et al. .clinical characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Chinese patients. Ophthalmology. 2007;114:606-14.

101. Bacsal K, Wen DS, Chee SP .concomitant choroidal inflammation during anterior segment recurrence in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Am J ophtalmol. 2008;145:480-6.

102. Arellanes Garcia L, Hernandez-Barrios M , Fromow-Guerre J et al. Fluorescein fundus angiographic fundings in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Int Ophtalmol. 2007;27:155-5.

103. Arellanes-García L, Hernández-Barrios M, Fromow-Guerra J, Cervantes-Fanning P. Fluorescein fundus angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Int Ophthalmol. 2007 Apr-Jun;27:155-61.

104. Bouchenaki N, Herbort C, et al. .Indocyanine Green Angiography GuidedManagement of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. J Ophthalmic Vis Res. 2011;6:241-248.

105. Herbort CP, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up. Int Ophthalmol. 2007 Apr-Jun;27:173-82.

106. Bouchenaki N, Herbort CP. The contribution of indocyanine green angiography to the appraisal and management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Ophthalmology. 2001 Jan;108:54-64.

107. Bouchenaki N, Herbort CP. Indocyanine green angiography guided management of vogt-koyanagi-harada disease. Ophthalmic Vis Res. 2011;6:241-8.

108. Fardeau C, Tran TH, Gharbi B, Cassoux N, Bodaghi B, LeHoang P. Retinal fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int Ophthalmol. 2007;27:163-72.

109. Knecht PB, Mantovani A, Herbort CP, Indocyanine green angiography-guided management of Vogt-Koyanagi-Harada disease: differentiation between choroidal scars and active lesions. Int Ophthalmol. 2013;33:571.

110. Imen Bouabane-Thraya. Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : facteurs pronostiques, facteurs predictifs de survenue de recurrence et de complications. Thèse de docteur en medecine. Faculté de medecine Henri Waremberg. 2013.

111. Fardeau C, Tran TH, GHarbiB et al. Retinal fluorescein and indocyanine green agiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Int ophtalmol. 2007;27:167-72.

112. C.-P. Herbort, B. Bodaghi , P. LeHoang. Angiographie au vert d'indocyanine des maladies oculaires inflammatoires. Journal Français d'Ophtalmologie. 2001;24:423.

113. Foster DJ, Cano MR, Green RL, Rao NA. Echographic features of the Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. Arch Ophthalmol. 1990;108:1421-6.

114. Wu W, Wen F, Huang S, et al. Choroidal fold s in Vogt-Koyanagi-Harada diseace. Am J Ophtalmol. 2007;143:900-1.

115. Nakayama M, Keino H, Okada AA et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in vogt-koyanagi-harada disease. Retina. 2012;32:2061-9.

116. da Silva FT, Sakata VM, Nakashima A, Hirata CE, Olivalves E, Takahashi WY, Costa RA, Yamamoto JH. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 2013;97:70-4.

117. Nazari H, Rao NA. Resolution of subretinal fluid with systemic corticosteroid treatment in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 2012;96:1410-4.

118. Yamamura K, Mori K, Hieda O, Kinoshita S. Anterior segment optical coherence tomography findings of acute angle-closure glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Jpn J Ophthalmol. 2008;52:231-2.

119. Wada S, Kohno T, Yanagihara N et al. Ultrasound biomicroscopic study of ciliary body changes in the post-treatment phase of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 2002;86:1374-9.

120. Tanuj Dada, Gaurav Kumar, Sanjay Kumar Mishra . Ultrasound Biomicroscopy in Glaucoma. Jaypee Brothers Medical Publishers.Disponible en ligne sur: www.jaypeejournals.com.

121. Fang W. Zhou H, Yang P et al. Longitudinal quantification of aqueous flare and cells in Vogt-Koyanagi-Harada sisease. Br J Ophtalmol .2008;92:182-5.

122. Yang P, Fang W, Wang L, Wen F, Wu W, Kijlstra A. Study of macular function by multifocal electroretinography in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol. 2008;146:767-71.

123. Nagaya T. Use of the electro-oculogram for diagnosing and following the development of Harada's disease. Am J Ophthalmol. 1972;74:99-109.

124. Yang P, Sun M, Liu X et al. Alterations of color vision and central visual field in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2012;2:75-9.

125. Keino H, Goto H, Mori H, Iwasaki T, Usui M. Association between severity of inflammation in CNS and development of sunset glow fundus in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Am J Ophthalmol. 2006;141:1140-42 .

126. Morita S, Nakamaru Y, Obara N, Masuya M, Fukuda S. Characteristics and prognosis of hearing loss associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Audiol Neurootol. 2014;19:49-56.

127. Johnston CA, Teitelbaum CS. magnetic resonance imaging in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Artch Ophtalmol. 1990;108:783-4.

128. Imai Y, Sugita M, Nakamura S, Toriyama S, Ohno S. Cytokine production and helper T cell subsets in Vogt-Koyanagi-Harada's disease. Curr Eye Res. 2001;22:312-8.

129. Li F, Yang P, Liu X, Wang C, Hou S, Kijlstra A. Upregulation of interleukin 21 and promotion of interleukin 17 production in chronic or recurrent Vogt-Koyanagi-Harada disease. Arch Ophthalmol. 2010;128:1449-54.

130. Wang C, Tian Y, Lei B et al. Decreased IL-27 expression in association with an increased Th17 response in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53:4668-75.

131. Yi X, Yang P, Sun M, Yang Y, Li F. Decreased 1,25-Dihydroxyvitamin D3 level is involved in the pathogenesis of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Mol Vis. 2011;17:673-9.

132. Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, Ohno S. HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada's disease by PCR-RFLP and the strong association with DRB1*0405 and DRB1*0410. Br J Ophthalmol. 1994;78:223-6.

133. A.Denoyer, M .-L. Le Lez, S.Arsène, P.-J. et all. Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada intérêt des bolus répétés de corticoides intra-veineux à haute dose. J Fr. Ophtalmol. 2004;27:404-408.

134. Nazari H, Rao NA. Resolution of subretinal fluid with systemic corticosteroid treatment in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 2012;96:1410-4.

135. Athanasiadis Y, Tsatsos M, Sharma A, Hossain P. Subconjunctival triamcinolone acetonide in the management of ocular inflammatory disease. J Ocul Pharmacol Ther. 2013;29:516-22.

136. Lai TY, Chan RP, Chan CK, Lam DS. Effects of the duration of initial oral corticosteroid treatment on the recurrence of inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Eye [Lond]. 2009;23:543-8.

137. Abu El-Asrar AM, Al Tamimi M, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids. Acta Ophthalmol. 2013;91:486-93.

138. Read RW, Yu F, Accorinti M et al. Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. Am J Ophthalmol. 2006;142:119-24.

139. Mayur R.M, Sikander A.L, Avinash P . Role of intravitreal triamcinolone as an adjuvant in the management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Indian J Ophthalmol. 2007;55:479-480.

140. Errera MH, Fardeau C, Cohen D et al. Effect of the duration of immunomodulatory therapy on the clinical features of recurrent episodes in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Acta Ophthalmol. 2011;89:357-66.

141. Kim SJ, Yu HG. The use of low-dose azathioprine in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Ocul Immunol Inflamm. 2007;15:381-7.

142. Cuchacovich M, Solanes F, Díaz G et al. Comparison of the clinical efficacy of two different immunosuppressive regimens in patients with chronic vogt-koyanagi-harada disease. Ocul Immunol Inflamm. 2010;18:200-7.

143. Kondo Y, Fukuda K, Suzuki K, Nishida T. Chronic noninfectious uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with low-dose weekly systemic methotrexate. Jpn J Ophthalmol. 2012;56:104-6.

144. Abu El-Asrar AM, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Kangave D, Al-Muammar AM. The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Acta Ophthalmol. 2012;90:603-8.

145. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. Ophthalmology. 2006;113:2317-23.

146. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS,et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. Arch Ophthalmol. 2005;123:903-12.

147. Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Gini G, Lenzetti I, Cantini F. Efficacy of infliximab therapy in two patients with refractory Vogt-Koyanagi-Harada disease. Br J Ophthalmol. 2009;93:1553-4.

148. Latronico ME, Rigante D, Caso F,et all. Bilateral dexamethasone intravitreal implant in a young patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease and refractory uveitis. Clin Rheumatol. 2014.

149. Zmuda M, Tiev KP, Knoeri J, Héron E. Successful use of infliximab therapy in sight-threatening corticosteroid-resistant Vogt-Koyanagi-Harada disease. Ocul Immunol Inflamm. 2013;21:310-6.

150. Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Díaz-Llopis M. Rituximab in refractory Vogt-Koyanagi-Harada disease. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2011;1:177-80.

151. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. Br J Ophthalmol. 2007;91:335-9.

152. Touitou V, Sene D, Fardeau C, et al. Interferon-alpha2a and Vogt-Koyanagi-Harada disease: a double-edged sword. Int Ophthalmol. 2007;27:211-5.

153. Soma M, Hirata A, Takahashi T, Okinami S. Relapse of Vogt-Koyanagi-Harada Disease during Interferon-α and Ribavirin Therapy in a Case of Chronic Viral Hepatitis C. Case Report Ophthalmol. 2011;2:5-9.

154. Al-Muammar AM, Al-Mudhaiyan TM, Al Otaibi M, Abdo A, Abu El-Asrar AM. Vogt-Koyanagi-Harada disease occurring during interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection. Int Ophthalmol. 2010;30:611-3.

155. Julián K, Terrada C, Fardeau C, et al. Intravitreal bevacizumab as first local treatment for uveitis-related choroidal neovascularization: long-term results. Acta Ophthalmol. 2011;89:179-84.

156. Enzo D'Ambrosio, Paolo Tortorella, and Ludovico Iannetti. Management of Uveitis-Related Choroidal Neovascularization From the Pathogenesis to the Therapy. Journal of Ophthalmology. 2014.

157. Reibaldi M, Russo A, Avitabile T, Uva MG, Franco L, et al. Treatment of persistent serous retinal detachment in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with intravitreal bevacizumab during the systemicsteroid treatment. Retina. 2014;34:490-6.

158. Arias L, Planas N, Prades S, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: 6-month results. British Journal of Ophthalmology. 2008;92:1035-1039.

159. T. Leslie, N. Lois, D. Christopoulou, J. A. Olson, and J. V. Forrester. Photodynamic therapy for inflammatory choroidal néovascularisation unresponsive to immunosuppression. British Journal of Ophthalmology. 2005;89:147-150.

160. S. R. Nowilaty and M. Bouhaimed. Photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation in Vogt-Koyanagi- Harada disease. British Journal of Ophthalmology. 2006;90:982-986.

161. M. B. Parodi, P. Iacono, D. S. Kontadakis, I. Zucchiatti, M.L. Cascavilla, F.Bandello. Bevacizumab vs photodynamic therapy for choroidal neovascularization in multifocal choroiditis. Archives of Ophthalmology.2010;128 :1100-1103.

162. K. S. Cornish, G. J. Williams, M. P. Gavin, and F. R. Imrie. Visual and optical coherence tomography outcomes of intravitreal bevacizumab and ranibizumab in inflammatory choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroïdopathie. European Journal of Ophthalmology. 2011;21:440-445.

163. J. Brown Jr., J. C. Folk, C. V. Reddy, and A. E. Kimura. Visual prognosis of multifocal choroiditis, punctate inner choroidopathy, and the diffuse subretinal fibrosis syndrome. Ophthalmology .*1996;* 103:1100-1105.

164. J Coll, Physicians Surq Pak. 2013;23:740-2.

165. Sydlowski SA, Luffler C, Haberkamp T. Successful Cochlear Implantation in a Case of Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Otol Neurotol. 2014.

166. Bykhovskaya I, Thome JE, Kempen JH et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: clinical outcomes. Am J Ophtalmol 2005;140:674.

167. Lai TY, Chan RP; Chan CK et al. effect of the duration of initial oral corticosteroid treatment on the recurrence of inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Eye 2008 Mars.

168. Alkharashi AS, Aldibhi, H Al Fraykh et al. prognostic factor in Vokt-Koyanagi-Harada disease. int Ophtalmol 2007;27:201-10.

169. Abu El-Asrar AM, Al Tamimi M, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids. Acta Ophthalmol. 2013;91:486-93.

170. Kaohsiunq J et all. Med SCi. 2004;20:97-105.

171. Moorthy RS, Rajeev B, Smith RE, Rao NA. Incidence and management of cataracts in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol. 1994;15:197-204.

172. Moorthy RS, Chong LP, Smith RE, Rao NA. Subretinal neovascular membranes in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol. 1993;116:164-70.

173. A. Ketata, Z. Ben Zina, D. Hajji, D. Sellami, A. Abdelkefi, W. Kharrat, G. Bouaouaja, K. Dabbeche, J. Feki. Néovaisseaux choroïdiens compliquant une

maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. Journal Français d'Ophtalmologie. mars 2006.

174. Inomata H, Minei M, Taniguchi Y, Nishimura F. Choroidal neovascularization in long-standing case of Vogt-Koyanagi-Harada disease. Jpn J Ophthalmol.1983;27:9-26.